

**Die Sonogashira-Reaktion zur Synthese
von alkinylierten 1-Benzazepin-2-onen -
Darstellung und biologische Aktivität
neuer Kinase-Inhibitoren**

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

von
Ute Dunkel
aus Braunschweig

1. Referent:
2. Referent:
eingereicht am:
mündliche Prüfung (Disputation) am:
Druckjahr:

Professor Dr. Conrad Kunick
Professor Dr. Knut Baumann
16.05.2007
11.07.2007
2007

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Tagungsbeiträge

Dunkel, U., Kubbutat, M. H. G., Schächtele, C., Totzke, F., Bednarski, P. und Kunick, C.: 7-Ethynyl-1-benzazepine-2,5-diones: Sonogashira synthesis and kinase inhibition profile (Poster) DPhG-Jahrestagung, Mainz, 05.-08.10.2005.

Dunkel, U., Kubbutat, M. H. G., Schächtele, C., Totzke, F. und Kunick, C.: Synthesis and kinase inhibitory activity of 7-alkynyl-substituted 1-benzazepin-2(1*H*)-ones (Poster) 18th Helsinki Drug Research 2006.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2004 bis Mai 2007 am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter der Anregung und Anleitung von

Herrn Prof. Dr. C. Kunick,

dem ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des Themas sowie für seine hervorragende und engagierte Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft sehr herzlich danke.

Mein besonderer Dank gilt auch

Herrn Prof. Dr. K. Baumann

für die Übernahme des Korreferats und der

Europäischen Kommission

für die Förderung und Integration in das Projekt:

Pro-KinaseResearch, Project No. LSHB-CT-2004-503467

*In Dankbarkeit meiner Mutter und
meinem Vater zur liebevollen Erinnerung
gewidmet*

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ACN	Acetonitril
AKT1	AKT8 Virus Oncogene Cellular Homolog 1
Ar	Aryl oder Aromatisch
ARK5	AMP-activated Protein Kinase-related Kinase
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
br	vorliegendes Signal erscheint verbreitert
BCR-ABL	konstitutiv aktivierte Kinase, die neben CML auch akute lymphatische Leukämie verursacht
ber.	berechnet
bidest.	bidestilliert
B-RAF	v-RAF Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
C-C	Kohlenstoff-Kohlenstoff
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform
CDK	Cyclin-dependent Kinase
CF ₃ COOD	deutერიerte Trifluoressigsäure
CK2	Casein-Kinase2
c-KIT	v-KIT Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral
CML	chronisch myeloische Leukämie
COT	Cancer Osaka Thyroid Oncogene
cpm	counts per minute
CRK3	Cyclin-abhängige Kinase von Leishmanien
Cyc	Cyclin
δ	chemische Verschiebung
Δ	Differenz
Δ T	Erhitzen
d	Dublett oder Tag(e)
3D	3-dimensional

II

DAD	Dioden Array Detektor
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
d. h.	das heißt
DMF	Dimethylformamid
DMFDMA	Dimethylformamiddimethylacetal
[D ₆]-DMSO	deutერიertes Dimethylsulfoxid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E</i>	Stellung der Substituenten höchster Priorität bei Doppelbindungen (entgegen)
EGF	Epidermal Growth Factor
EGF-R	Epidermal Growth Factor Receptor
EI	Elektronenstoß-Ionisation
EphB4	Ephrin-Rezeptor B4
ERBB2	v-ERBB2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2
Et	Ethyl
et al.	et alii
eV	Elektronenvolt
FAK	Focal Adhesion Kinase
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase
gef.	gefunden
GI ₅₀	Growth Inhibition 50%
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GSK-3	Glycogen-Synthase Kinase-3
h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IC ₅₀	Inhibitory Concentration for 50%
IGF1-R	Type-1 Insulin-like Growth Factor Receptor
INS-R	Insulin-Rezeptor
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry

III

<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
Kap.	Kapitel
kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
L	Ligand
LC ₅₀	Lethal Concentration for 50%
Lit.	Literatur
LM	Lösemittel
log ₁₀	dekadischer Logarithmus
M	Molar
m	Multipllett
m/z	Masse pro Ladungseinheit
mAU	milli Absorption Unit
max.	maximal
MDH	Malatdehydrogenase
MET	MET Proto-Oncogene (Synonym: HGFR: Hepatocyte Growth Factor Receptor)
MG-MID	Meangraph Midpoint
MHz	Megahertz
min	Minute
Mr	Molekularmasse
MS	Massenspektrometrie
NCI	National Cancer Institute
NHCs	N-heterozyklische Carbenliganden
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer = nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
n. t.	nicht getestet
PAK4	p21-aktivierte Kinase 4
Paullone	7,12-Dihydroindolo[3,2- <i>d</i>][1]benzazepin-6(5 <i>H</i>)-one
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor

IV

PDK1	3'-Phosphoinositide-dependent Kinase
pIC ₅₀	- log ₁₀ IC ₅₀ (negativ dekadischer Logarithmus des IC ₅₀ -Wertes)
PLK1	Polo-like Kinase 1
ppm	parts per million
prim.	primär
q	Quartett
quart.	quartär
quint	Quintett
R	Rest
Red	Reduktion
R _f	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAK	SNK/PLK-akin Kinase; Synonym für PLK4 (Polo-like Kinase 4)
Schmp.	Schmelzpunkt
SCF	Stem Cell Factor
sek.	sekundär
sp	Hybridisierung eines Kohlenstoffatoms (aus Vermischung von einem s- und einem p-Orbital hervorgegangene 2 neue sp-Orbitale)
sp ²	Hybridisierung eines Kohlenstoffatoms (aus Vermischung von einem s- und zwei p-Orbitalen hervorgegangene 3 neue sp ² -Orbitale)
SRC	Rous Sarcoma Virus Transforming Oncogene
t	Triplett
T ₁	longitudinale Relaxationszeitkonstante
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
techn.	technisch
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (freies Radikal)
tert	tertiär
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure

TGI	Total Growth Inhibition
THF	Tetrahydrofuran
TIE2 (TEK)	Endothelium-specific Receptor Tyrosine Kinase 2
t_m	Totzeit
TMS	Tetramethylsilan
t_s	Nettoretentionszeit
UV	Ultraviolett
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF-R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
Z	Stellung der Substituenten höchster Priorität bei Doppelbin- dungen (zusammen)
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Potentielle Kinase-Inhibitoren als zentrale Zielstrukturen	1
1.2	Die Sonogashira-Reaktion zur Darstellung von Alkynyl-Aromaten	8
2	Synthesen	25
2.1	Synthese der Edukte für Sonogashira-Reaktionen sowie Sonogashira- und Oxidationsreaktionen mit 7-Iod-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	25
2.1.1	Synthese von 7-Iod-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	25
2.1.2	Synthese von <i>N</i> -(4-Iodphenyl)acetamid als Modellsubstanz für die Sonogashira-Reaktion	27
2.1.3	Sonogashira-Kupplungen mit der Modellsubstanz <i>N</i> -(4-Iodphenyl)acetamid und mit 7-Iod-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	27
2.1.4	Desilylierung von 7-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	32
2.1.5	Versuche zur Durchführung einer Sila-Sonogashira-Reaktion	33
2.1.6	Oxidationsversuche mit 7-(3-Hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion und mit 3-Phenyl-2-propin-1-ol als Modellsubstanz	35
2.1.7	Synthese von 7-[3-(4-Morpholinyl)-1-propinyl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	44
2.2	Triazol-Synthese mit 7-Iod-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	46
2.3	2-Iodpaullone und deren Sonogashira-Derivate	53
2.4	Synthese der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dione als potentielle Edukte neuer heterozyklischer Systeme	59
2.4.1	Synthese der Edukte für die Ringschluss-Versuche	59
2.4.2	Synthese von in 7-Position substituierten 4-[(Dimethylamino)-methyliden]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dionen	62
2.4.3	Darstellung der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dione	66
2.4.4	Versuche zur Darstellung von 7,9-Dihydro-8 <i>H</i> -chino[3,4- <i>d</i>]-[1]benzazepin-8-onen	75

2.5	Andere Ringschlussversuche mit 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dionen	82
2.5.1	Syntheseversuch zur Darstellung von 9-Hydroxy-12-phenyl-7,12-dihydro-5 <i>H</i> -indolo[3,2- <i>d</i>][1]benzazocin-6,13-dionen	82
2.5.2	Versuch zur Darstellung von 3-Phenyl-1-(1-piperidinyldicarbonyl)-3,5-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>d</i>][1]benzazepin-2,6(7 <i>H</i>)-dionen	84
2.6	Ringschlussversuche mit 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	85
2.7	Darstellung neuer anellierter Stickstoff-haltiger Heterozyklen mit Paullon-ähnlicher Struktur	87
2.8	Modifikation der Leitstruktur durch Einbringung einer Etherbrücke	94
2.9	Versuch einer alternativen Synthesemethode für 7-Iod-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dion	98
3	Biologische Aktivität	100
3.1	Proteinkinase-inhibitorische Aktivität	100
3.1.1	Testergebnisse der 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dione	101
3.1.2	Testergebnisse der in 7-Position substituierten 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dione	103
3.1.3	Testergebnisse der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dione	103
3.1.4	Testergebnisse der neuen <i>d</i> -anellierten 1-Benzazepinone	110
3.2	In vitro Antitumoraktivität	112
4	Zusammenfassung	114
5	Summary	117
6	Experimenteller Teil	120
6.1	Allgemeines	120
6.2	Synthese/Analytische Daten	123
	Anhang zu Kapitel 6.2: Gefahrstoffe	225
6.3	Biologische Daten	233
6.3.1	Proteinkinase-Assays (ProQinase)	233
6.3.2	In vitro Tumorzelllinien-Screening des NCI	252
7	Literaturverzeichnis	254

1 Einleitung und Problemstellung

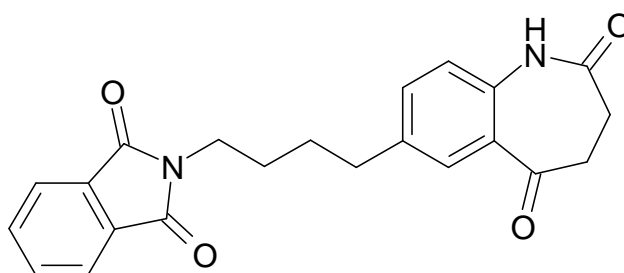
1.1 Potentielle Kinase-Inhibitoren als zentrale Zielstrukturen

Proteinkinasen sind Enzyme, die eine wichtige Rolle im menschlichen Organismus spielen. Sie sind beteiligt an der Regulation des Zellzyklus und somit wichtig für Wachstum, Proliferation, Differenzierung, Bewegung und Absterben von Zellen, für die Glucose-Aufnahme, die Plättchenaktivierung im Blutgerinnungssystem und die Regulation der Ionenkanalaktivität in der neuronalen Transmission.^{1, 2} Insgesamt wurden 518 Gene entdeckt, die für humane Proteinkinasen kodieren.³ Durch Phosphorylierung bringen Proteinkinasen Signaltransduktionsprozesse in Gang, durch die die essentiellen Funktionen einer Zelle gesteuert werden.^{1, 4} Da sie an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind, spielen sie unter anderem als Targets für die Tumorthherapie eine wichtige Rolle, denn sie steuern in der Tumorgenese Zellproliferation, Transkription, Überleben, Angiogenese, Metastasierung und Apoptose.¹ Aber auch bei Krankheiten wie Diabetes, neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, bei Virusinfektionen und bei kardiovaskulären Krankheiten sind sie interessante Targets.^{1, 5, 6} Bei über 400 menschlichen Krankheiten spielen Proteinkinasen direkt oder indirekt eine Rolle. Die Möglichkeit, die Proteinkinase-Aktivität zu beeinflussen, stellt eine attraktive therapeutische Strategie für die Behandlung von Krankheiten dar.⁷ Proteinkinasen werden eingeteilt in Serin/Threonin-Kinasen und Tyrosinkinasen, wobei jeweils die Hydroxylfunktionen der entsprechenden Aminosäuren der Substrate selektiv und reversibel phosphoryliert werden. Tyrosinkinasen werden weiterhin unterteilt in membranständige Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische nicht Rezeptor-assoziierte-Tyrosinkinasen.⁸ Die meisten Kinasen binden ATP und übertragen dessen γ -Phosphatrest auf die entsprechenden Substrate, wodurch Signaltransduktionsprozesse eingeleitet werden. Viele in den letzten Jahren synthetisch hergestellte Kinase-Inhibitoren sind ATP-kompetitiv und konkurrieren um die ATP-Bindetasche, wodurch die Selektivität auf einzelne Kinasen in Frage gestellt sein könnte. Trotz der großen strukturellen Ähnlichkeit der ATP-Bindetasche von Proteinkinasen wurden jedoch bereits hoch potente und selektive ATP-kompetitive Inhibitoren entwickelt.⁹ Mittlerweile befinden

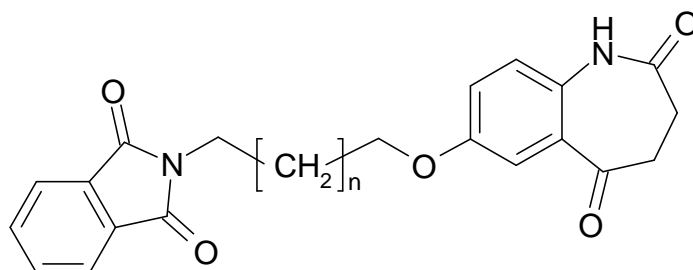
sich sechs Kinase-Inhibitoren auf dem Markt. 2001 wurde der Wirkstoff Imatinib (Glivec[®], Novartis Pharma) bei chronisch myeloischer Leukämie (CML) zugelassen, wobei die Zulassung im Jahr 2002 auf gastrointestinale Stromatumore (GIST) erweitert wurde.⁷ Imatinib hemmt die BCR-ABL-, die PDGFR-, die Stem Cell Factor (SCF)- sowie die c-KIT-Tyrosinkinase. 2003 erhielt Gefitinib (Iressa[®], AstraZeneca) seine Zulassung für die Behandlung von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Es ist ein potenter und hoch selektiver Blocker des EGF-Rezeptors. Erlotinib (Tarceva[®], Hoffmann-LaRoche) als selektiver Kinase-Inhibitor für EGFR kam für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im Jahr 2004 auf den Markt.¹⁰ 2005 wurde Sorafenib (Nexavar[®], Bayer) als Multi-Kinase-Inhibitor zur Anwendung beim fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinom zugelassen. Sorafenib zielt auf verschiedene Serin/Threonin- und Rezeptor-Tyrosinkinasen ab und reduziert in vitro und in vivo die Tumorzellproliferation und die Tumorangiogenese.¹¹ Der 2006 zugelassene Wirkstoff Sunitinib (Sutent[®], Pfizer) darf bei der Behandlung von GIST und fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinomen eingesetzt werden.¹² Er hemmt PDGF, VEGF und c-KIT. Somit ergeben sich zwei Wirkmechanismen. Zum einen wird die nötige Blutversorgung des Tumors verhindert, zum anderen unterdrückt Sunitinib eine Signalkaskade, die zu verstärkter Zellteilung im Tumor führt. Im Jahr 2006 erhielt außerdem Dasatinib (Sprycel[®], Bristol Myers Squibb) seine Zulassung für die Second-line-Therapie der CML bei Erwachsenen, wenn die Patienten eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Glivec[®] entwickelt haben. Dasatinib als Tyrosinkinase-Hemmer hemmt in erster Linie die BCR-ABL-Kinase, die von Leukämiezellen produziert wird und für deren unkontrollierte Vermehrung verantwortlich ist. Weitere Angriffspunkte sind die onkogenen Kinasen c-KIT, Ephrin-Rezeptor-Kinasen, PDGF β -Rezeptor sowie Kinasen der SRC-Familie.

Therapeutisch können sowohl selektive als auch unselektive Kinase-Inhibitoren sinnvoll sein. Die selektiven haben eine spezielle Kinase als Target, so dass man Wirkung und Nebenwirkung relativ gut abschätzen kann.¹³ Multi-Kinase-Inhibitoren greifen an mehreren Kinasen an, beeinflussen somit zum Beispiel nicht nur die Metastasierung eines Tumors, sondern können gleichzeitig möglicherweise Angiogenese und Apoptose beeinflussen, was eine stärkere antiproliferative Aktivität nach sich ziehen kann.⁵

Im Rahmen dieser Arbeit sollten kleinmolekulare Kinase-Inhibitoren ausgehend von der Leitstruktur **1** synthetisiert werden.

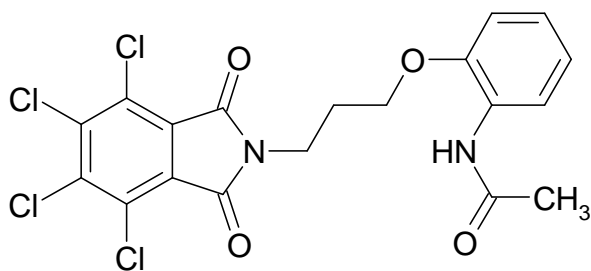
**1**

1 wurde von Zeng als Zwischenprodukt im Rahmen eines längeren Syntheseweges synthetisiert¹⁴ und zeigte bei Kinase-Assays der Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg) interessante inhibitorische Eigenschaften bei mehreren Kinasen. Es ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der die Proteinkinasen IGF1-R, TIE2 und SRC im submikromolaren bzw. mikromolaren Bereich hemmt. IGF1-R spielt eine wichtige Rolle beim Überleben der Zelle, TIE2 ist wichtig für die Angiogenese und SRC ist bei der Metastasierung von Tumoren involviert. Bereits J. Möllenbeck konnte bei ihren Optimierungsversuchen von **1** neue, potentere Kinase-Inhibitoren erschließen. Die Verbindungen **2a** und **2b** sowie **3** stellen von Möllenbeck synthetisierte multiple Proteinkinase-Inhibitoren dar, wobei **3** IGF1-R, VEGFR2 und SRC 7-30fach stärker hemmt als **1**. **2a** und **2b** zeigen ein ähnliches Selektivitätsprofil wie **3** und sind ebenfalls stärkere Inhibitoren als **1**.¹⁵

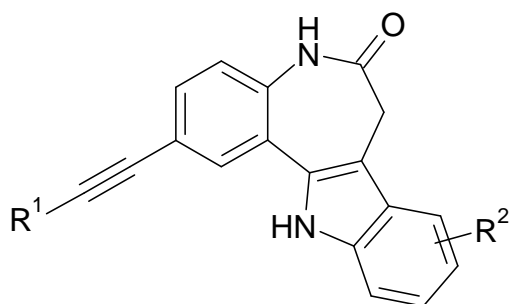
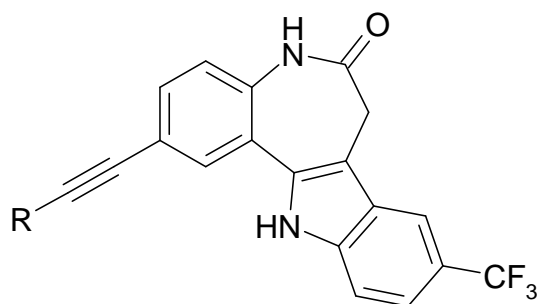
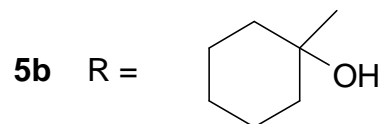


2a $n = 1$

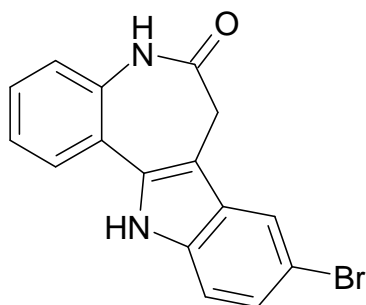
2b $n = 2$

**3**

In Ergänzung zu den bisherigen Strukturabwandlungen sollten in dieser Arbeit unter anderem in Position 7 des Benzazepinon-Systems der Leitstruktur **1** verschiedene Alkynylreste mittels Sonogashira-Reaktion eingeführt werden, um die Kinase-inhibitorische Aktivität weiter zu verbessern. Die daraus resultierenden 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione sollten anschließend zu 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-onen (Paullonen) **4** und ähnlichen heterozyklischen anelierten Ringsystemen umgesetzt werden. In der Arbeitsgruppe von C. Kunick wurden bereits die Paullone **5a** und **5b** synthetisiert¹⁶, die ebenfalls Alkynylsubstituenten in Position 2 enthalten.

**4****5a** R = CH₂OH**5b** R =

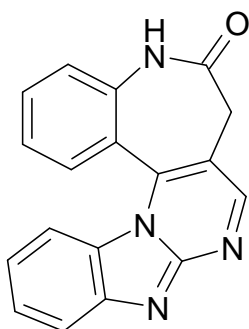
5a stellt einen ähnlich potenten Proteinkinase-Inhibitor dar wie Kenpaullon (**6**), das einerseits die Cyclin-abhängigen Kinasen CDK1, CDK2 und CDK5 hemmt und andererseits antiproliferativ auf Tumorzellen wirkt.¹⁷



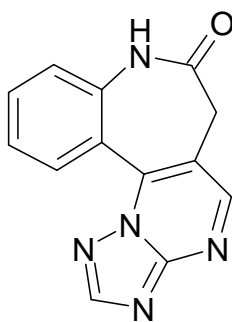
6

Paullone sind nicht nur bekannt und interessant als Inhibitoren von Cyclin-abhängigen Kinasen¹⁷⁻¹⁹, der GSK-3 β ²⁰ und mitochondrialer MDH¹⁹, sondern stellen auch interessante Leitstrukturen für die Entwicklung von Therapeutika gegen bestimmte Tropenkrankheiten dar. Beispielsweise sind Paullone Wachstums-hemmstoffe für *Trypanosoma cruzi*, dem Erreger der Chagas-Krankheit²¹ bzw. hemmen die CRK3, eine Cyclin-abhängige Kinase von *Leishmania mexicana*, die essentiell für die Proliferation des Parasiten ist, wodurch dessen Lebensfähigkeit in Makrophagen beeinträchtigt wird.^{19, 22}

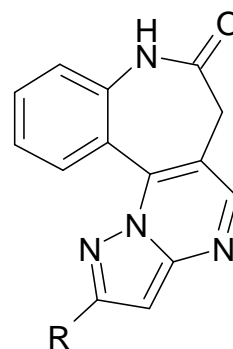
Eine weitere Aufgabe bestand in der Synthese der neuen Paullon-ähnlichen anellierten Systeme **7-10**, die ebenfalls für die Testung an verschiedenen Kinasen bereitgestellt werden sollten. Auch bei diesen Grundstrukturen wurde eine Alkynyl-Substitution des Benzo-Anellanden in *para*-Position zum Lactam-Stickstoffatom angestrebt.



7



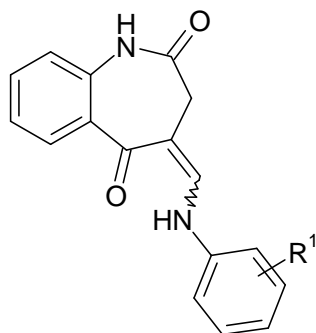
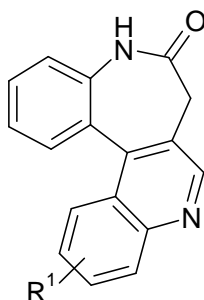
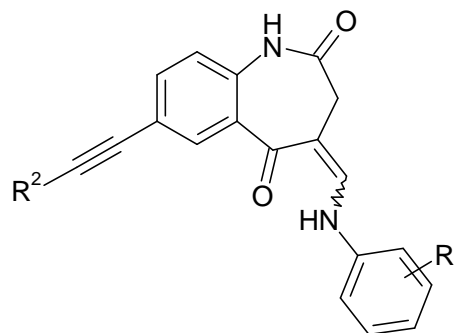
8a



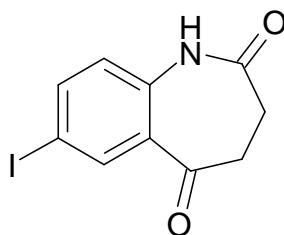
9a R = H

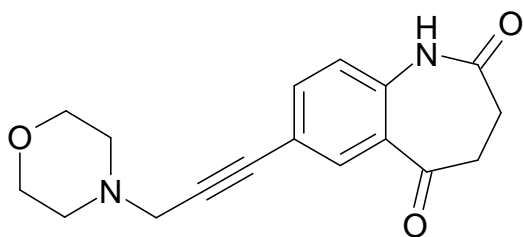
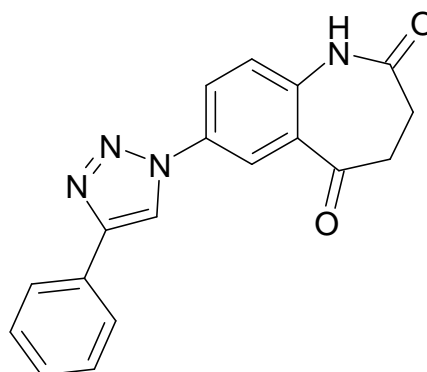
10a R = Phenyl

Als Zwischenstufe für die Synthese der 7,9-Dihydro-8*H*-chino[3,4-*d*][1]benzazepin-8-one **12** waren schließlich die 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione **11** zu synthetisieren. Auch von diesen Verbindungen **12** sollten Alkinylderivate dargestellt werden. Diese sollten über die Verbindungen **13** erschlossen werden.

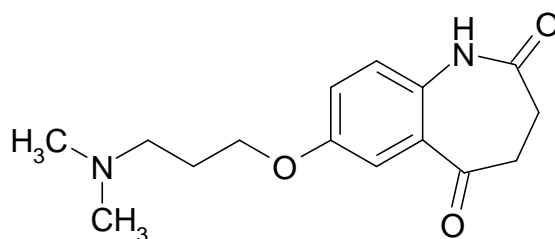
**11****12****13**

Zusätzliche neue Strukturen, die im Rahmen dieser Arbeit durch Mehrkomponenten-Synthese ausgehend von 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) dargestellt werden konnten sind das 7-[3-(4-Morpholinyl)-1-propinyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**15**) und das 7-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**16a**), ein 1,2,3-Triazol, das jedoch aufgrund seiner schlechten Löslichkeit nicht zu Testungen herangezogen wurde. Über die Kinase-inhibitorische Wirkung von 1,2,3-Triazolen ist in der Literatur bisher wenig beschrieben. Allerdings konnten Olesen et al. für gut wasserlösliche 1,2,3-Triazole eine selektive GSK-3-Inhibition feststellen.²³ GSK-3 wurde in der Literatur als aussichtsreiches Target für die Behandlung von Diabetes²⁴ oder Morbus Alzheimer²⁵ beschrieben. Ansonsten gibt es mehrere Patente bzw. Patentanmeldungen, in denen 1,2,3-Triazole als Proteinkinase-Inhibitoren und für die Behandlung bei Krebs erwähnt werden.²⁶⁻²⁹

**14a**

**15****16a**

Schließlich sollte als neues zentrales Synthon für die Darstellung von wasserlöslichen Kinase-Inhibitoren mit 1-Benzazepin-Grundstruktur das neue Benzazepinon **17** erschlossen werden.

**17**

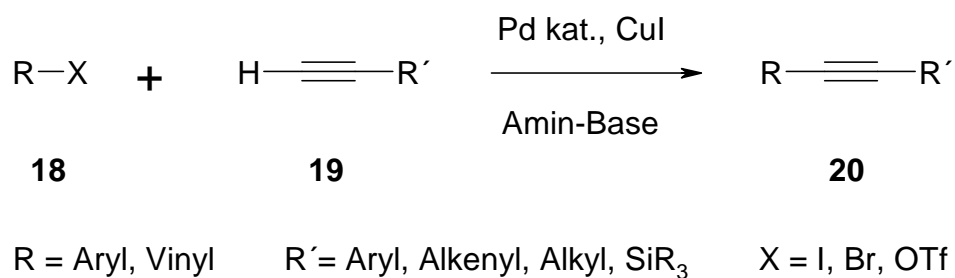
Das tertiäre Amin **17** bietet sich als Edukt für eine Vielzahl von potentiellen Kinase-Inhibitoren auf der Basis der 1-Benzazepin-2-on-Grundstruktur an, die aufgrund der ionisierbaren Seitenkette verbesserte Löslichkeitseigenschaften aufweisen sollten.

1.2 Die Sonogashira-Reaktion zur Darstellung von Alkynyl-Aromaten

Eine zentrale Rolle im Rahmen dieser Arbeit nimmt die bereits erwähnte Sonogashira-Reaktion ein. Viele der dargestellten Verbindungen enthalten ein Alkynyl-Element, welches über diese Reaktion eingebracht wurde.

Die Sonogashira-Reaktion bzw. Sonogashira-Hagihara-Kupplung stellt eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen sp^2 -C Halogeniden **18** und endständigen Alkinen **19** dar, bei der konjugierte Acetylene **20** erhalten werden.³⁰ Hierbei dient Kupfer(I)iodid als Co-Katalysator und eine Base, üblicherweise Di- oder Triethylamin, ist entweder als Zusatz zum Lösemittel oder direkt als Lösemittel vorhanden. Als Palladium-Katalysator wird normalerweise Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) verwendet. Die Sonogashira-Reaktion verläuft nach folgendem Schema:

Schema 1-1: Reaktionsgleichung der Sonogashira-Reaktion
(nach Marsden et al.³¹)



Sie ist eine nützliche und häufig angewendete Reaktion für die Darstellung konjugierter Acetylene, die als Teilstrukturen in Naturstoffen, Arzneistoffen und funktionellen Wirkstoffen, wie zum Beispiel Nanomaterialien, vorkommen bzw. Anwendung finden.³² Naturstoffe, die als Strukturmotiv eine Endiin-Einheit besitzen, wirken häufig zytotoxisch gegenüber menschlichen Tumorzelllinien und stellen somit potentielle Chemotherapeutika dar. Außerdem sind Alkine wegen ihrer ungesättigten, energiereichen Strukturen attraktive funktionelle Gruppen, die viele Derivatisierungsmöglichkeiten bieten.³³

Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen sp^2 -C-Halogeniden und terminalen Alkinen wurde im Jahre 1975 von drei verschiedenen Forschergruppen unabhängig voneinander beschrieben.^{30, 34, 35} Hierbei stellen die von Cassar und Dieck et al. entwickelten Methoden eine Erweiterung der Heck-Reaktion³⁶ auf terminale Alkine dar. Die von Sonogashira et al. entwickelte Synthese kann im weitesten Sinn als Anwendung eines Palladium-Katalysators in der Stephens-Castro-Reaktion³⁷ angesehen werden, wodurch mildere Reaktionsbedingungen erreicht und die oft schwierige Herstellung von Kupferacetylen umgangen werden können. Die ursprünglich von Sonogashira et al. beschriebene Reaktion³⁰ stellt die Kupplung von Vinylhalogeniden, Aryliodiden, Arylbromiden oder Aryltriflaten mit terminalen Acetylen dar, wobei ausschließlich bei Alkenylhalogeniden und Aryliodiden milde Reaktionsbedingungen hinreichend sind. Vermutlich verläuft die Reaktion über den Mechanismus der oxidativen Addition und anschließenden reduktiven Eliminierung wie bei anderen Palladium-katalysierten C-C-Bindungen knüpfenden Reaktionen, allerdings ist der exakte Mechanismus bisher nicht vollständig geklärt. Die Struktur der katalytisch aktiven Spezies und die Rolle des Kupfer(I)iodid-Co-Katalysators sind bisher unentdeckt.

In neuerer Zeit wurden und werden eine große Zahl von Abwandlungen der Sonogashira-Reaktion vorgenommen, um die Ausbeuten zu verbessern, mögliche Nebenreaktionen zu unterdrücken, die Kreuzkupplung von Alkinen mit elektronenziehenden Resten zu erreichen und mildere Reaktionsbedingungen für deaktivierte organische Elektrophile zu finden.³¹ Es wurden neue Katalysatorsysteme getestet, um zum Beispiel auch die Kupplung mit Arylchloriden zu ermöglichen. Allgemeine Änderungen der Reaktionsbedingungen wurden vorgenommen, um die Reaktion oder die Aufarbeitung zu erleichtern.³²

Eine häufige Nebenreaktion der Sonogashira-Reaktion ist die Glaser-Kupplung³⁸⁻⁴⁰, bei der aufgrund der in situ stattfindenden Bildung von Kupfer(I)-Acetylen eine oxidative Homokupplung des beteiligten terminalen Alkins eintritt. Diese oxidative Dimerisierung wurde von Glaser erstmals bei Phenylacetylen beobachtet. Die ursprüngliche Glaser-Reaktion erlangte aufgrund der Schwierigkeiten, die bei der Reaktion entstehenden potentiell explosiven Kupferacetylide vor der Oxidation zu isolieren, keine große Bedeutung in der Praxis. Erst neuere Protokolle umgingen die Isolierung der explosiven Kupfer-Verbindung durch überstöchiometrischen Einsatz von Kupfer(II)-Acetat in Pyridin, wie in der Eglinton-Reaktion⁴¹. Hierbei wird das

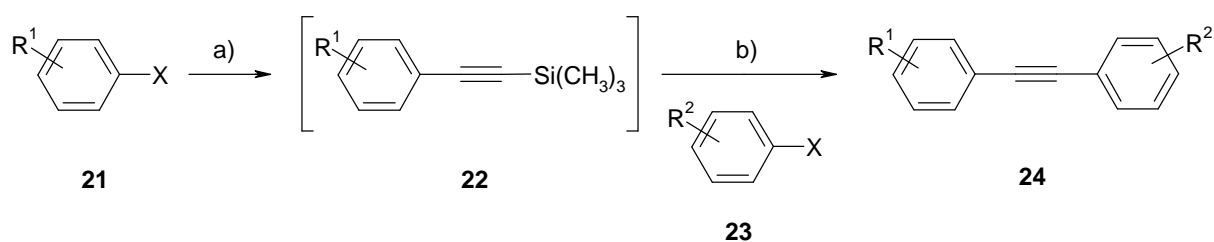
Kupfer(I) in situ erzeugt. Die Reaktion gelingt auch in der wichtigsten Modifikation, der Hay-Kupplung, durch katalytische Verwendung von Kupfer-Salzen und geeigneten Basen^{42, 43}. Homokupplungsreaktionen terminaler Alkine werden fortlaufend von Forschergruppen verbessert, indem sie zum Beispiel Palladium-Katalysatoren einsetzen⁴⁴. Wang et al.⁴⁵ untersuchten die Effekte verschiedener Amine in Bezug auf die oxidative Homokupplung terminaler Alkine, die durch Kupfersalze gefördert werden. Sie stellten fest, dass in der Sonogashira-Reaktion der Einsatz von Triethylamin statt Diethylamin als Base und gleichzeitig als Lösemittel die Homokupplung terminaler Alkine unterdrückt und sich ausschließlich die durch Kreuz- bzw. Heterokupplung entstehenden Produkte bilden. Die genaue Funktion der Basen im Verlauf der Reaktion ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Für die Glaser-Kupplung ist die Anwesenheit von Sauerstoff essentiell, so dass die Sonogashira-Reaktion unter einer inerten Atmosphäre, meist unter Stickstoff-begasung, durchgeführt wird. Trotzdem werden gelegentlich Glaser-Produkte als Nebenprodukte gefunden.⁴⁶

Seit der Einführung der Sonogashira-Reaktion wurden etliche Modifizierungen beschrieben, und Verbesserungen der $sp-sp^2$ -C-C-Bindungsbildung ließen sich in vielerlei Hinsicht erzielen.³¹ Zum Aufbau größerer Moleküle oder um Nebenreaktionen wie die Glaser-Kupplung zu vermeiden⁴⁷ wurde häufig der Weg über eine Alkynyltrialkylsilylgruppe in einer aufwändigen mehrstufigen Sequenz aus einer Kreuzkupplung des Alkynylsilans, anschließender protischer Desilylierung und schließlich stattfindender zweiter Kreuzkupplung zur Synthese des gewünschten Produktes gewählt. Nishihara et al.⁴⁸ konnten die Effizienz dieses Verfahrens mit der Einführung der Sila-Sonogashira-Kupplung verbessern. Die Trimethylsilylschutzgruppe wird hier in situ entfernt⁴⁹, um das terminale Acetylen zu erzeugen. Dieses wird direkt zum gewünschten disubstituierten Acetylen gekuppelt. Die Kreuzkupplung des Aryltriflats mit Trimethylsilylacetylen findet unter Kupfer-freien Bedingungen statt. Nach Zugabe eines Kupfersalzes werden die in-situ-Desilylierung und die zweite Kupplung an ein elektronenarmes Triflat eingeleitet (Schema 1-2).

Die Sila-Sonogashira-Reaktion wurde unter anderem von Mio et al.⁵⁰ weiter verbessert und ihre Anwendungsbereiche erweitert, wobei der erste Kupplungsschritt unter üblichen Sonogashira-Bedingungen abläuft und ein terminales Alkin mit einem Aryliodid gekuppelt wird. Nach Zugabe von Wasser und 1,8-Diazabicyclo-

[5.4.0]undec-7-en (DBU) werden die Desilylierung und die zweite Kreuzkupplung an ein weiteres Aryliodid ermöglicht (Schema 1-2).

Schema 1-2: Eintopfsynthese unsymmetrischer Bisarylethine durch Sila-Sonogashira-Reaktion (nach Tykwinski³³)

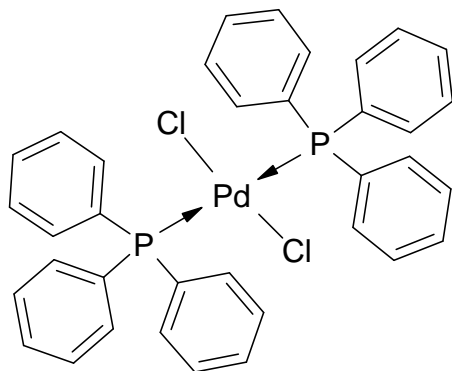
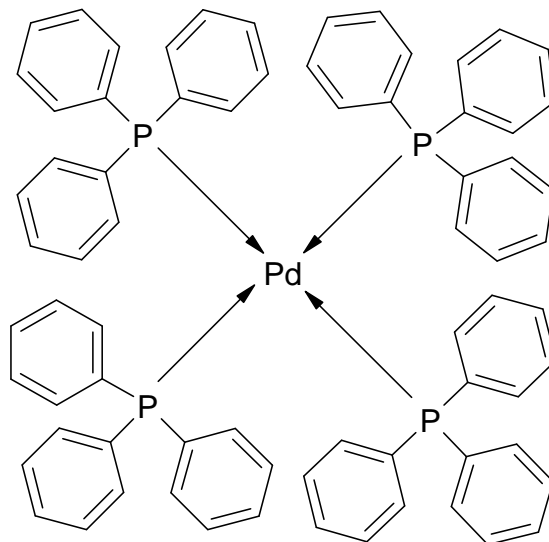


Für X = OTf (Nishihara et al.): a) [Pd(PPh₃)₄], NEt₃/DMF, HC≡CSi(CH₃)₃, 60 °C, 6 h
b) CuCl, 80 °C, 12 h

Für X = I (Mio et al.): a) [Pd(PPh₃)₄], CuI, NEt₃, C₆H₆, HC≡CSi(CH₃)₃, RT, 18 h
b) DBU, H₂O, RT, 18 h

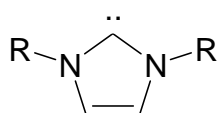
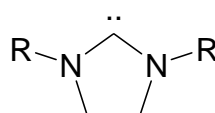
Die Beteiligung eines Kupferacetylid-Intermediats wird bei der traditionellen Sonogashira-Reaktion angenommen, wobei von Negishi eine Übersicht über Kreuzkupplungsreaktionen mit anderen Metallacetyliden gegeben wurde, die ebenfalls verwendet werden können. Hierbei können Zink, Bor oder Zinn die Rolle des Kupfers übernehmen und die entsprechenden Acetylide bilden.⁵¹

Wie bereits erwähnt werden meist Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (**25**) oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**26**) als Standard-Katalysatoren verwendet.

**25****26**

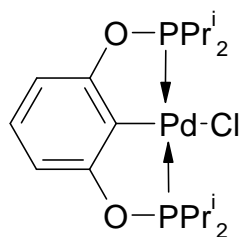
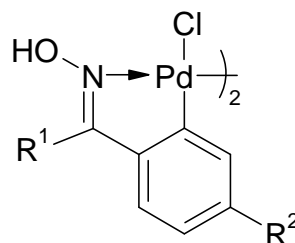
In ihrer Reaktivität unterscheiden sich die beiden wenig, wobei mit frisch erzeugtem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**26**) bessere Ausbeuten und kürzere Reaktionszeiten für Bromarene beobachtet werden konnten.³¹ Von Nachteil ist die Luft- und Temperaturempfindlichkeit dieses Katalysators. Der Vorteil ist die Vermeidung oder Verminderung der entstehenden Menge des Glaser-Produktes. Trotzdem wird oft **25** verwendet, da es luft- und temperaturstabil und außerdem kostengünstiger ist. Aufgrund der Nachteile vieler Phosphan-Liganden ist die Entwicklung eines effizienten, kostengünstigen, Kupfer- und Phosphan-freien katalytischen Systems eine interessante Herausforderung.⁵²

Als Alternative zu sterisch gehinderten Phosphanen wurden nucleophile N-heterozyklische Carbenliganden (NHCs) wie zum Beispiel **27a** und **27b**⁵³ für das Palladium-Katalysator-System entdeckt, die zum Teil thermisch und hydrolytisch stabil sind und effizient die Kreuzkupplungen mit elektronenreichen Aryliodiden und -bromiden vermitteln.⁵⁴

**27a****27b**

R = 2,4,6-Trimethylphenyl,
2,6-di-*iso*-propylphenyl,
Cyclohexyl

Auch deaktivierte Arylbromide konnten in Kombination von NHCs und Palladiumacetat kreuzgekuppelt werden⁵³ und Arylchloride konnten ebenfalls für Kreuzkupplungen aktiviert werden⁵⁵. Im Jahr 2002 beschrieben Eberhard et al. zum ersten Mal eine effiziente Methode zur Kupplung von Alkinen mit vielen verschiedenen Arylchloriden unter Verwendung des „Phosphinito-Palladium-Pinzetten-Komplexes“ **28** und unter Zusatz einer katalytischen Menge Zinkchlorid als Co-Katalysator, wobei allerdings recht hohe Temperaturen und das Arylchlorid in fünffachem Überschuss nötig waren.⁵⁶

**28****29**

Ebenso wie Verbindung **28** ist auch Verbindung **29** ein Palladiumzyklus. Palladiumzyklen stellen eine viel versprechende Gruppe organometallischer Katalysatoren für die Bildung von C-C-Bindungen dar. Sie zeigen oft hohe katalytische Aktivität und gleichzeitig hohe Stabilität. Es wurde allerdings nachgewiesen, dass Palladiumzyklen nicht die „echten“ aktiven Katalysatoren sind, sondern Präkatalysatoren, die einem Aktivierungsprozess unterliegen und als Quelle für niedrig koordinierte Palladium(0)-Spezies wie Palladium-Nanopartikel dienen.⁵⁷ Mit Palladiumzyklen konnten auch Kupfer- und Amin-freie Kupplungen mit Aryl-iodiden und -bromiden in hohen Ausbeuten erreicht werden, wobei ein großer Vorteil die geringe Menge des benötigten Palladiumzyklus ist.^{58, 59}

In der Originalschrift von Sonogashira diente die Amin-Base sowohl als Reagenz als auch als Lösemittel. Später konnten durch Mischungen von Aminen mit anderen Lösemitteln die Reaktionsraten und Ausbeuten verbessert werden, wobei häufig THF als zusätzliches Lösemittel diente.⁶⁰

Von mehreren Forschergruppen wurden auch ohne Kupfer-Zusatz hohe Ausbeuten mit der Sonogashira-Reaktion erzielt^{52, 61, 62} und seit Entdeckung der Nutzung der Mikrowellensynthese wurden in der Literatur bereits einige Sonogashira-Reaktionen erfolgreich in der Mikrowelle durchgeführt^{63, 64}. Auch einige Versuche für die Durchführung der Reaktion im wässrigen Medium sind erfolgreich abgeschlossen worden^{63, 65}, wobei hierbei die leichtere Isolierung der Produkte und die bessere Wiedergewinnung des Katalysators aus industrieller Sicht von Vorteil sind.

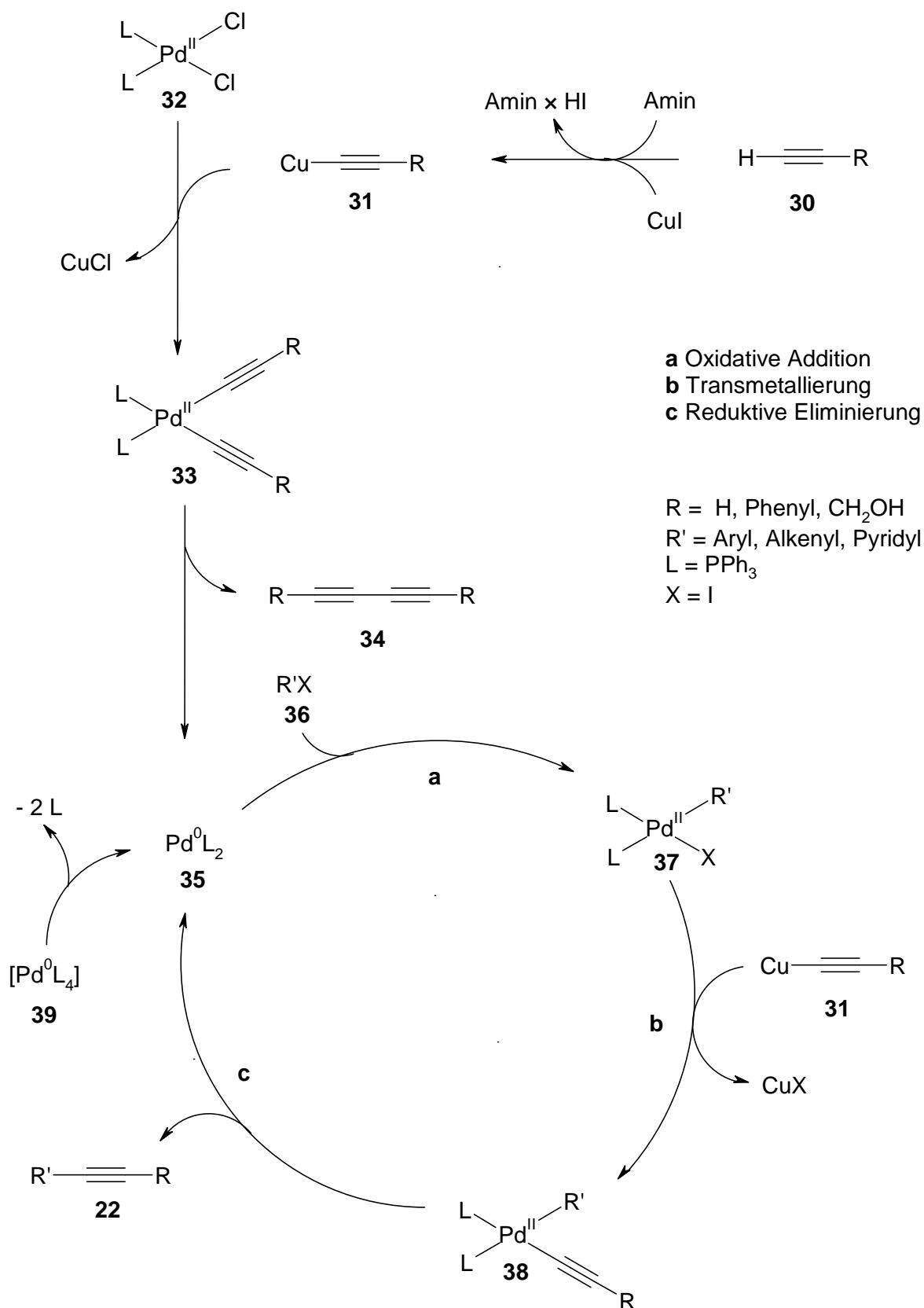
Als weitere neue Abwandlung der Sonogashira-Reaktion konnte durch den Gebrauch von Kupfer-Nanoclustern eine Palladium- und Liganden-freie Synthesemöglichkeit erschlossen werden, bei der eine große Anzahl von Iod- und Bromarylverbindungen umgesetzt werden konnte.⁶⁶ Im Jahr 2006 konnten Liang et al. zeigen, dass ihre modifizierte Sonogashira-Reaktion auch unter Kupfer-, Amin- und lösemittelfreien Bedingungen durchgeführt werden kann. Hierzu wurde Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid (**25**) unter Zusatz von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) verwendet, wobei sogar deaktivierte Arylchloride mit zufrieden stellenden Ausbeuten reagierten.⁶⁷ Die Verwendung von TBAF als Promotor für die Amin-freie Palladium-katalysierte Sonogashira-Reaktion beschrieben Mori et al. bereits 2004. Sie arbeiteten in organischen Lösemitteln wie THF und beschrieben allerdings nur Kupplungs-Beispiele von Aryliodiden und -bromiden.⁶⁸

Die Entwicklung neuer Katalysatoren, Substrate und Reaktionsbedingungen hat bereits Effizienzsteigerungen und Erweiterungen der Anwendungsbereiche der Sonogashira-Reaktion bzw. bei Bindungsknüpfungen von sp - und sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen bewirkt und ist fortlaufend in Weiterentwicklung. Betrachtet man aber die verfügbare Literatur, so stellt man fest, dass die derzeit gebräuchlichste Synthesevorschrift immer noch mit einer Mischung aus einem Aryliodid bzw. –bromid, einem terminalen Alkin, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (**25**) als Katalysator, einem Amin als Base und Kupfer(I)iodid als Co-Katalysator arbeitet, dem Verfahren, das Sonogashira et al. im Jahre 1975 erfanden.³³

Interessante Forschungsaspekte der Sonogashira-Reaktion bleiben weiterhin Palladiumkatalysatoren mit höherer Reaktivität für Kreuzkupplungen mit elektronenreichen Arylbromiden oder den leicht und kostengünstig zu erhaltenden Arylchloriden. Insbesondere durch Anwendung von neuen katalytischen Systemen mit sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen Phosphin- und nucleophilen N-heterozyklischen Carbenliganden konnten in den letzten Jahren große Fortschritte auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen mit unreaktiven und sterisch gehinderten Arylhalogenidsubstraten, besonders mit Arylchloriden, erzielt werden.⁵⁵

Als Reaktionsmechanismus der Sonogashira-Reaktion wird bis heute ein ähnlicher wie der ursprünglich von Sonogashira beschriebene für wahrscheinlich gehalten (Schema 1-3).

Schema 1-3: Palladium-Katalysezyklus nach Sonogashira (nach Marsden et al.³¹ und nach Sonogashira et al.³⁰)



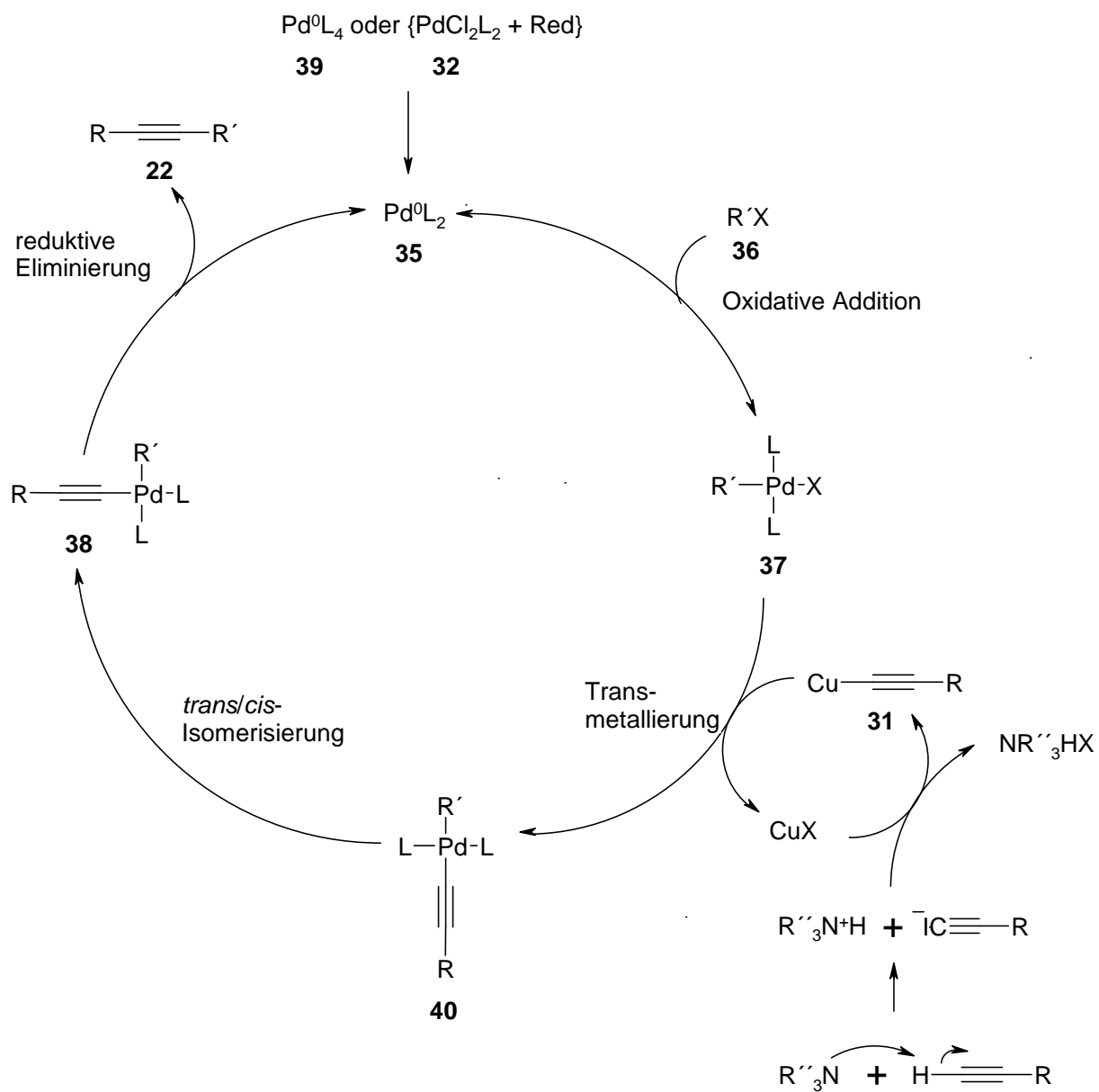
Bei der Sonogashira-Reaktion werden üblicherweise katalytische Mengen eines Palladium(0)-Komplexes oder eines Vorläufers dieses Komplexes und meist zusätzlich eine substöchiometrische Menge Kupfer(I)iodid eingesetzt, wobei Kupfer als Co-Katalysator dient. Als Ligand L wird meist ein Phosphin-Ligand gewählt. Nach Schema 1-3 wird zunächst die katalytisch aktive Palladium-Spezies erzeugt, indem das Alkin **30** unter Beteiligung des Kupfer(I)iodids deprotoniert wird, wobei das vorhandene Amin im Reaktionsgemisch die Protonen aufnehmen kann und ein Kupferacetylid **31** gebildet wird. Das Kupferacetylid reagiert mit dem Palladium(II)-Komplex **32**, wobei es zu einer Transmetallierung kommt und die Alkinylreste auf das Palladium übertragen werden. Wählt man Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (**25**) als Katalysator, so entsteht daraus Bis(triphenylphosphin)dialkynylpalladium(II) (**33**). Durch anschließende reduktive Eliminierung entstehen die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies Bis(triphenylphosphin)palladium(0) (**35**) sowie die homokuppelte Verbindung **34**, ein 1,3-Diin. Es ist das bereits erwähnte Produkt einer oxidativen Dimerisierung, welches auch als Glaser-Produkt bezeichnet wird und des Öfteren als unerwünschtes Nebenprodukt solcher Sonogashira-Reaktionen beobachtet wurde. Wird statt **32** Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**39**) als Katalysator verwendet, so kommt es in situ durch spontanen endergonischen Ligandenverlust zur Bildung der katalytisch reaktiven Palladium-Spezies **35**⁶⁹. Anschließend erfolgt eine oxidative Addition des Aryl- bzw. Vinylhalogenides **36**, wodurch der Palladium(II)-Komplex **37** entsteht. Es wird dabei eine Bindung zwischen dem Halogenatom und dem Palladiumzentrum und eine zwischen dem Palladiumzentrum und dem organischen Rest des Halogenides geknüpft. Der Komplex **37** wird durch Transmetallierung mit dem Kupferacetylid **31** in den Komplex **38** überführt. Das Kupferorganyl **31** wird in situ aus dem Kupferhalogenid (Co-Katalysator) gebildet. Ein aus dem Dissoziationsgleichgewicht vom Kupferhalogenid stammendes Kupferkation komplexiert an die Dreifachbindung des Alkins **30** und entzieht ihr und der C-H-Bindung Elektronendichte. Dadurch steigt die Acidität des ohnehin schon aciden Alkin-Protons. Die Amin-Base kann den Kupfer-Alkin- π -Komplex leicht deprotonieren. Der deprotonierte π -Komplex reagiert dann zum Kupferorganyl **31**. Das protonierte Amin bildet zusammen mit dem ebenfalls aus dem Dissoziationsgleichgewicht stammenden Halogenid-Ion ein Ammonium-Salz. Bei der eigentlichen Transmetallierung überträgt das Kupferorganyl **31** seinen Rest auf das

Palladium, während das Halogenatom auf das Kupfer übertragen wird. Das Kupferhalogenid kann dann wieder katalytisch aktiv sein.

Schließlich kommt es zur reduktiven Eliminierung des Komplexes **38**, wonach das gewünschte kreuzgekuppelte Produkt **22** und der regenerierte Katalysator **35** geliefert werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysezyklus in Schema 1-3 ist zumeist die oxidative Addition des Aryl- bzw. Vinylhalogenides. Hierbei nimmt die Reaktivität des Halogenides in folgender Reihe ab: I > OTf > Br >> Cl. Eine Aktivitätssteigerung des Arylhalogenides wird durch elektronenziehende Substituenten am Aromaten erreicht.³¹

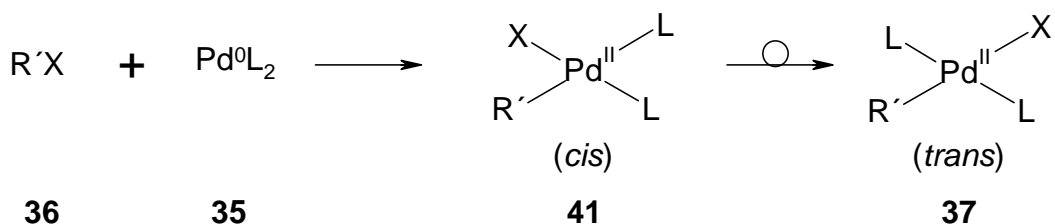
In neuerer Zeit wurde für den Mechanismus der Sonogashira-Reaktion eine *trans/cis*-Isomerisierung des Palladium-Komplexes im Verlauf der Reaktion postuliert (Schema 1-4).

Schema 1-4: *trans/cis*-Isomerisierung im Palladium-Katalysezyklus
(nach Amatore et al.⁷⁰)



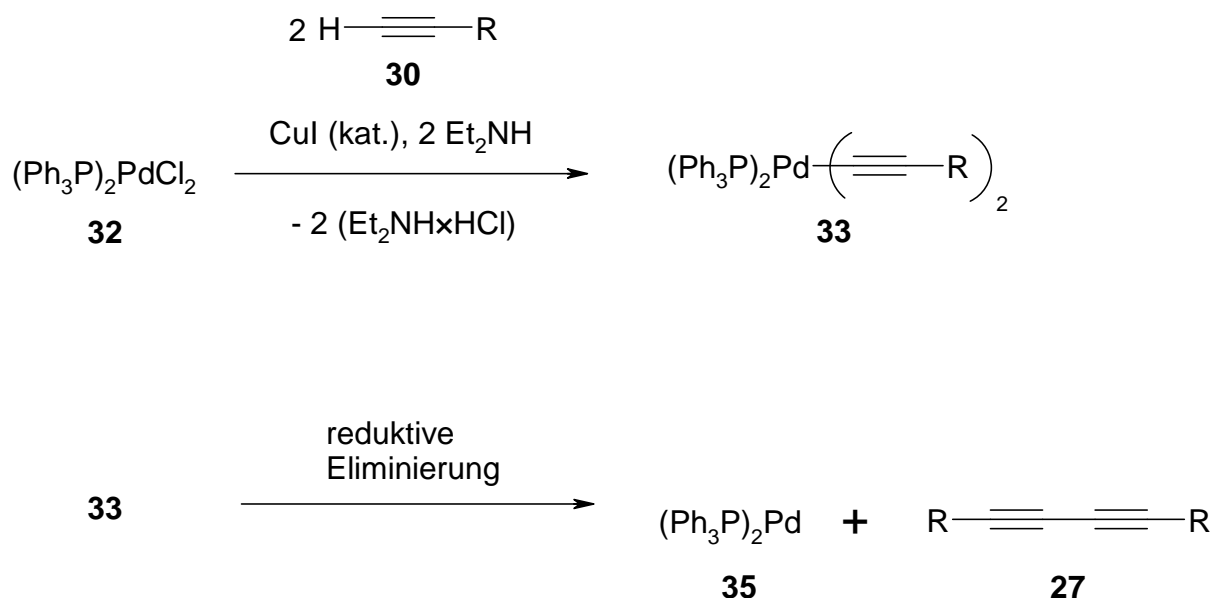
Demnach erfolgt zunächst die oxidative Addition des Halogenides **36** an den Palladium-Katalysator-Komplex wie bereits in Schema 1-3 beschrieben. Die oxidative Addition wird aus mechanistischer Sicht als eine Insertion des Pd^0L_2 (**35**) in die $\text{R}'\text{-X}$ σ -Bindung betrachtet. So entsteht zunächst immer ein *cis*-Derivat **41**, das sich in den thermodynamisch stabileren *trans*-Komplex **37** umlagert.⁶⁹ (Schema 1-5)

Schema 1-5: *cis/trans*-Isomerisierung vor der Transmetallierung
(nach Amatore et al.⁶⁹)



Es kommt zur Transmetallierung zwischen dem Kupferorganyl **31** und dem Palladium-Halogenid-Addukt **37**. Bei der Transmetallierung bildet sich üblicherweise der thermodynamisch stabilere *trans*-Komplex **40**. Damit die beiden organischen Reste miteinander verknüpft werden können, müssen sie sich im Komplex in einer günstigen Geometrie anordnen. Dies geschieht bei der *trans/cis*-Isomerisierung, wobei die *cis*-Verbindung **38** entsteht. Als letztes erfolgt die Verknüpfung der organischen Reste und der Austritt der neuen Verbindung **22** aus dem Komplex. Die Reduktion des eingesetzten Katalysators zur katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies **35** erfolgt mit dem Phosphin, mit dem Amin oder durch Reaktion mit dem Kupferorganyl **31**, woraus homogegekuppeltes Nebenprodukt, das so genannte Glaser-Produkt **34** resultiert (Schema 1-6).

Schema 1-6: Reduktion und Aktivierung des Palladium-Katalysators und Bildung des Glaser-Produktes (nach Marsden et al.³¹ und nach Sonogashira et al.³⁰).



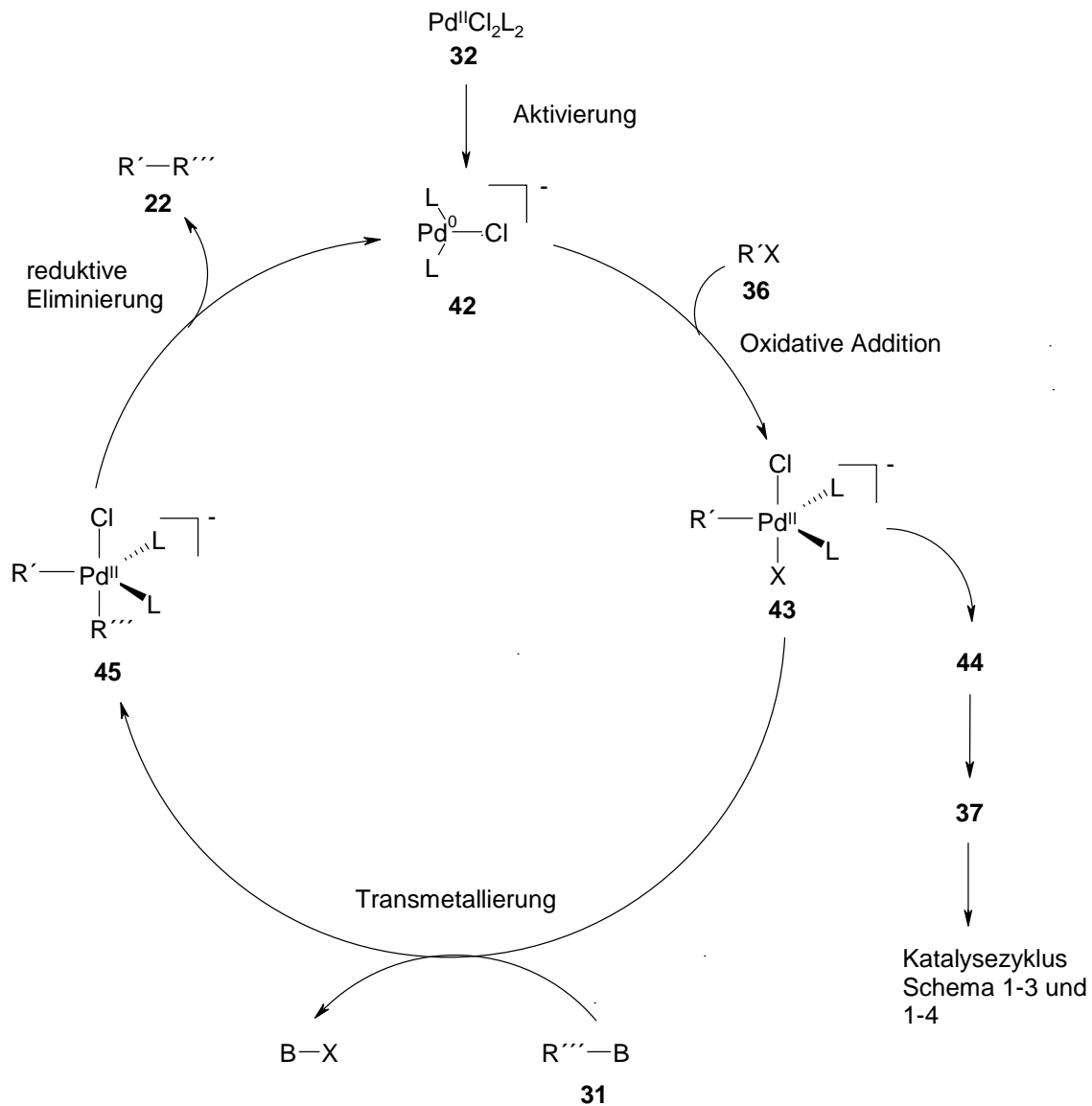
In jüngeren Studien zu Kreuzkupplungsreaktionen konnten Beweise für einen komplexeren Reaktionsmechanismus unter Beteiligung einer pentakoordinierten anionischen Palladium-Spezies gesammelt werden.⁶⁹⁻⁷¹ Amatore et al. veröffentlichten im Jahr 1993 ihre Untersuchungen zum Mechanismus der Kreuzkupplungsreaktionen.⁶⁹ Die Ergebnisse stellen den bisher anerkannten Mechanismus zum Teil in Frage. Bei ihren Versuchen beobachteten sie, dass sich bei der Durchführung der Reaktion mit stöchiometrischen Mengen des Palladium-Katalysators zunächst der *trans*- σ -Palladium(II)-Komplex **37** bildet. Aus diesem Komplex entsteht neben dem gewünschten Produkt immer 30-50% des Biphenyls R'-R' als Nebenprodukt. Ihre Vermutung war eine Zersetzung von **37** vor der nucleophilen Substitution.

Bei Verwendung katalytischer Mengen des Katalysators in Gegenwart von Halogenid-Ionen, die zum Beispiel durch Benutzung eines Palladium-Katalysators entstehen, der Halogenide als Liganden trägt, konnte keine Bildung dieses Nebenproduktes beobachtet werden. Mit Halogenid-koordinierten Katalysatoren konnten außerdem höhere Ausbeuten erzielt werden.

Aus diesen Beobachtungen postulierten Amatore et al. einen zweiten Katalysemechanismus, der nicht über den *trans*- σ -Palladium(II)-Komplex **37** verläuft

(Schema 1-7). Dieser neu postulierte Katalysezyklus scheint über den bisher anerkannten Zyklus (vergleiche Schemata 1-3 und 1-4) zu dominieren, wenn katalytische statt stöchiometrische Mengen des Katalysators sowie Halogenid-Ionen vorhanden sind, da hier die Gesamtreaktion schneller abläuft.

Schema 1-7: Palladium-Katalysezyklus nach Amatore et al.⁶⁹



Für Sonogashira:

$\text{R}''' = \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-$

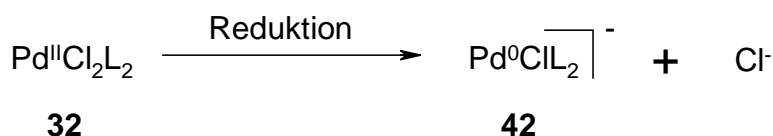
$\text{R} = \text{H}, \text{Phenyl}, \text{CH}_2\text{OH}$

$\text{B} = \text{Cu}$

$\text{X} = \text{I}, \text{Br}$

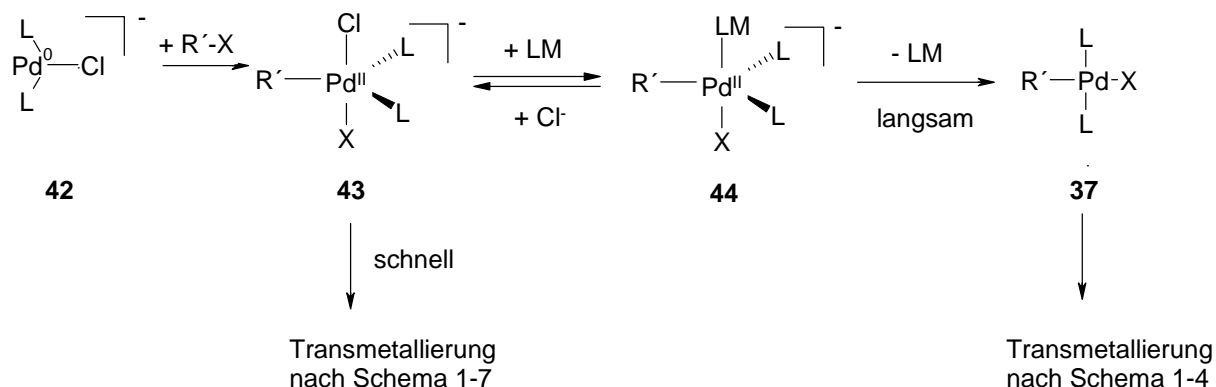
Die Aktivierung des Palladium-Katalysators erfolgt hier durch Bildung eines dreifach koordinierten und durch das Halogenid Cl^- stabilisierten Komplex **42** (Schema 1-8).

Schema 1-8: Aktivierung des Palladium-Katalysators nach Amatore et al.⁶⁹



In Schema 1-7 wird zunächst das Arylhalogenid $\text{R}'\text{-X}$ **36** sehr schnell an den Halogenid-stabilisierten Palladium(0)-Komplex **42** addiert. Es bildet sich der pentakoordinierte Komplex **43** aus, der sich mit einem weiteren pentakoordinierten Palladiumkomplex **44** im Gleichgewicht befindet. **44** bildet sich vermutlich durch Austausch eines Halogenid-Ions durch ein Lösemittelmolekül wie zum Beispiel THF. Aus **44** entsteht der aus Schema 1-4 bekannte *trans*- σ -Palladium(II)-Komplex **37**. Da die Bildung von **37** relativ langsam geschieht, verläuft die Reaktion überwiegend nach dem Mechanismus aus Schema 1-7. Nach Amatore et al. gibt es bei Vorhandensein von katalytischen statt stöchiometrischen Mengen des Katalysators sowie Halogenid-Ionen im Reaktionsgemisch demnach zwei Katalysezyklen für die Reaktion, die miteinander konkurrieren (Schema 1-9), wobei unter den oben beschriebenen Bedingungen der Mechanismus nach Schema 1-7 dominiert.

Schema 1-9: Konkurrenz der pentakoordinierten Palladiumspezies und der *trans*-ständigen Palladium-Zwischenstufe im Katalysezyklus (nach Amatore et al.⁶⁹)



Da somit von Amatore et al. die pentakoordinierten Verbindungen im Verlauf des Katalysezyklus nachgewiesen werden konnten, allerdings in anderen Veröffentlichungen das Auftreten der *trans*-ständigen Katalysator-Zwischenstufen zu beobachten war^{72, 73}, ist es wahrscheinlich, dass während der Reaktion alle Spezies nebeneinander auftreten. Die hohe Effizienz der Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen ist jedoch besser mit dem Schema von Amatore et al. zu erklären.

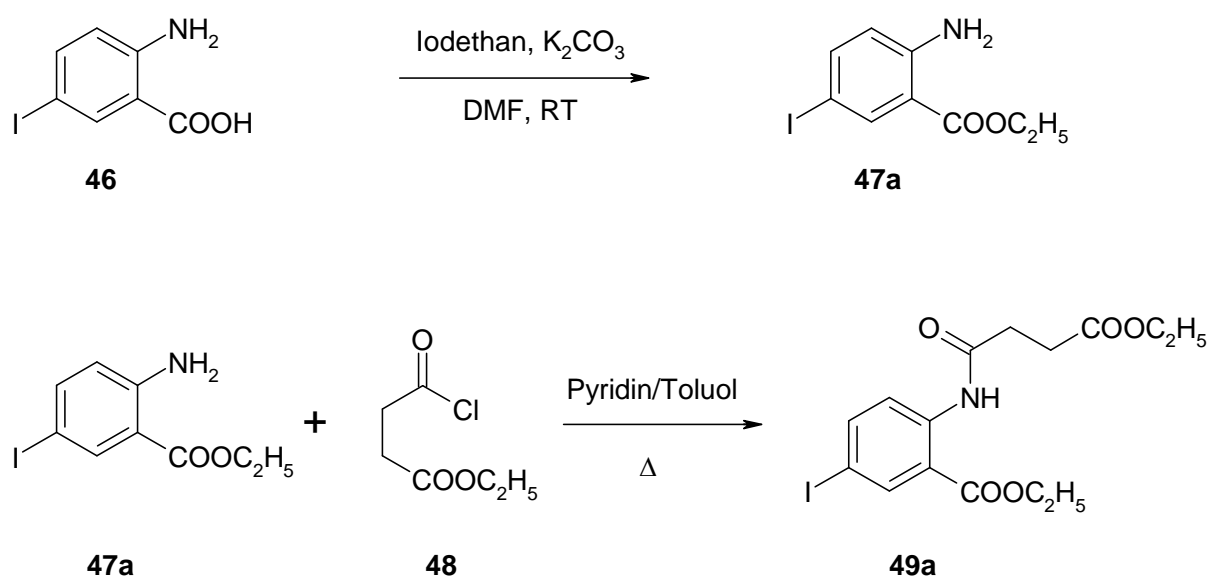
2 Synthesen

2.1 Synthese der Edukte für Sonogashira-Reaktionen sowie Sonogashira- und Oxidationsreaktionen mit 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

2.1.1 Synthese von 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

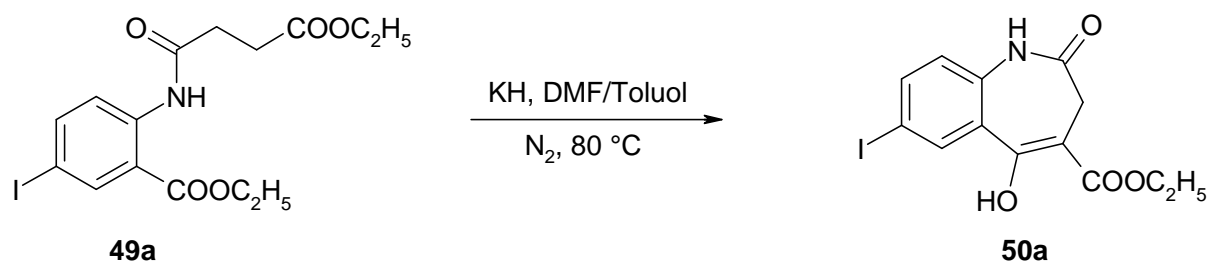
Um eine Sonogashira-Reaktion durchführen zu können, benötigt man neben den endständigen Alkinen ein Arylhalogenid, mit dem die Kreuzkupplung stattfinden kann. Zur Darstellung von Derivaten der Leitstruktur **1** sollte in dieser Arbeit **14a** als Edukt dienen. Die Synthese dieser Verbindung wurde nach der von Kunick et al.⁷⁴ entwickelten und von Möllenbeck¹⁵ veröffentlichten Methode durchgeführt. Im ersten Schritt wurde 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**46**) mit Iodethan zu 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**47a**) umgesetzt. Dieses wurde anschließend mit Bernsteinsäureethylesterchlorid (**48**) in Toluol unter Zusatz von Pyridin und unter Erhitzen zum Rückfluss zum Amid **49a** acyliert (Schema 2-1).

Schema 2-1:



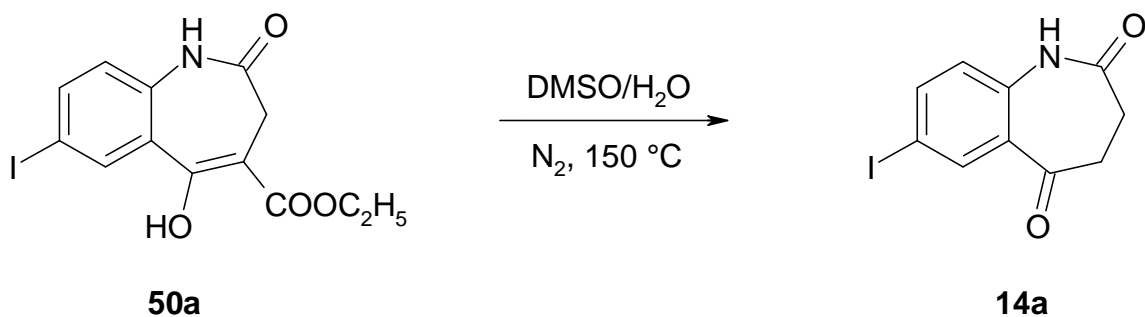
Durch eine Dieckmann-Kondensation konnte **49a** mit Kaliumhydrid unter Stickstoff zu 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**50a**) cyclisiert werden (Schema 2-2).

Schema 2-2:



Das Erhitzen von **50a** in wasserhaltigem DMSO führte durch die von Kunick⁷⁵ beschriebene Dealkoxycarbonylierung zum gewünschten Produkt **14a** (Schema 2-3).

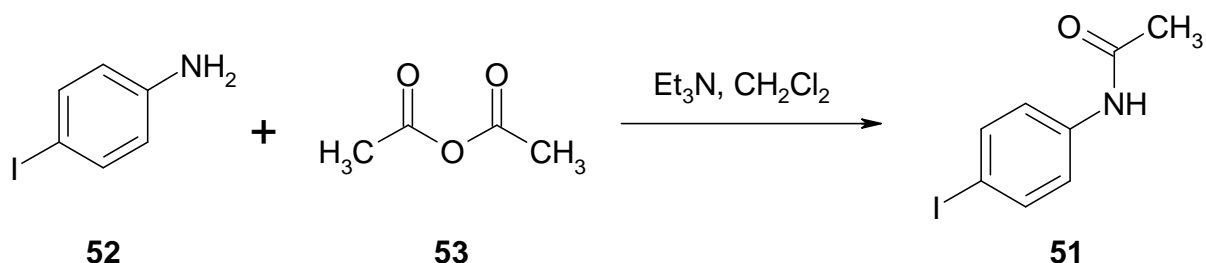
Schema 2-3:



2.1.2 Synthese von *N*-(4-Iodphenyl)acetamid als Modellsubstanz für die Sonogashira-Reaktion

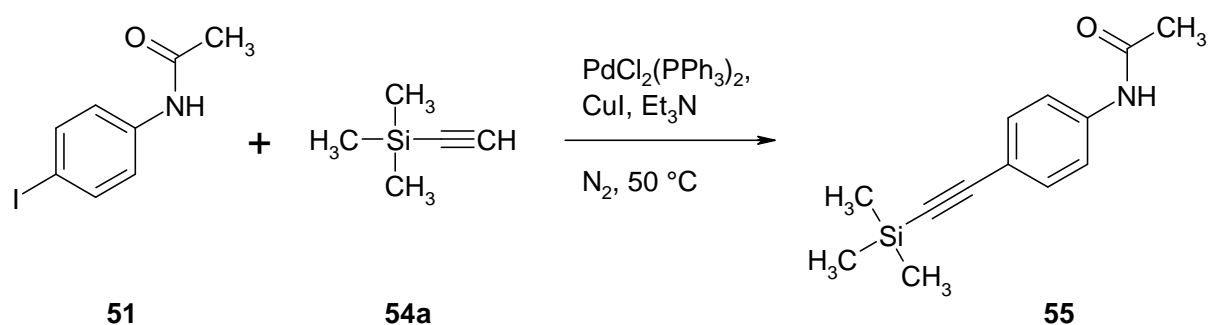
Um eine Vergeudung größerer Mengen der in relativ langer Synthesesequenz hergestellten Verbindung **14a** zu vermeiden, sollte **51** als Modellsubstanz für die Sonogashira-Reaktion dargestellt werden. Dazu wurde nach der Synthesevorschrift von Björnstedt et al.⁷⁶ 4-Iodanilin (**52**) mit Acetanhydrid (**53**) zum Amid **51** umgesetzt (Schema 2-4).

Schema 2-4:

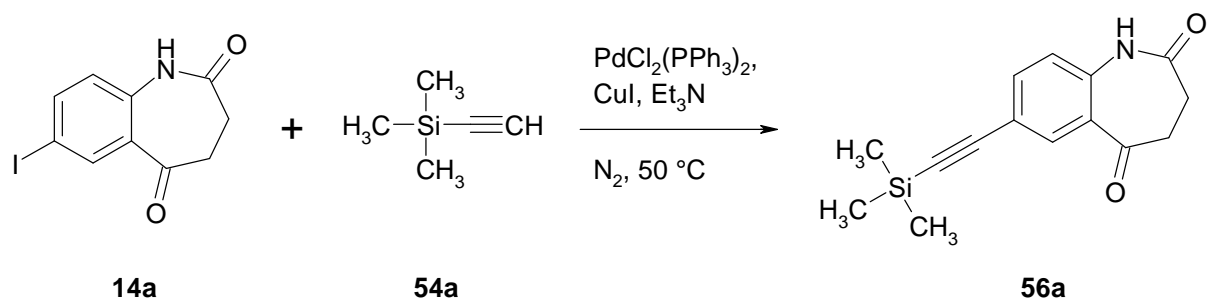


2.1.3 Sonogashira-Kupplungen mit der Modellsubstanz *N*-(4-Iodphenyl)acetamid und mit 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

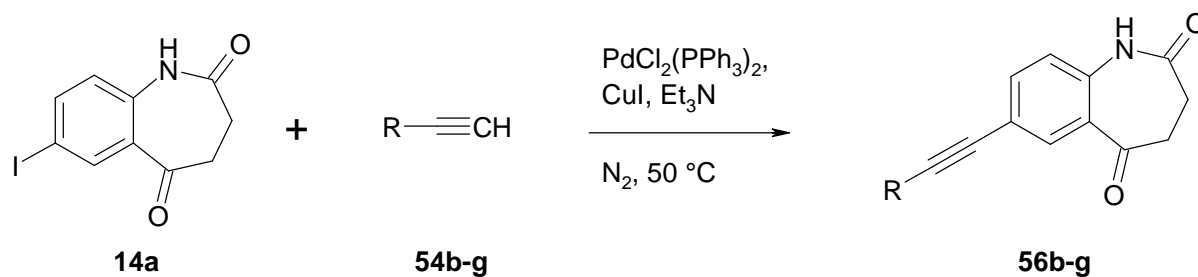
Die Sonogashira-Reaktion wurde zunächst mit **51** unter Zugabe von Trimethylsilylacetylen (**54a**) durchgeführt. Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Als Lösemittel fanden Piperidin oder Triethylamin Verwendung, wobei Triethylamin die besseren Ausbeuten bei geringerem Aufarbeitungsaufwand lieferte. Zur Erschließung von **55** wurde die Synthese bei 50 °C unter Stickstoff nach der Methode von Sonogashira et al.³⁰ mit Triethylamin statt Diethylamin durchgeführt (Schema 2-5).

Schema 2-5:

Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte **14a** ebenfalls zur Sonogashira-Verbindung **56a** umgesetzt werden (Schema 2-6). Die Reaktionsdauer betrug 10 Minuten mit einer Ausbeute von 86.2%. Hingegen konnte unter Verwendung von Piperidin als Base und Lösemittel laut DC-Kontrolle nur ein Produktgemisch erhalten werden, wobei die Isolierung von **56a** nicht gelang.

Schema 2-6:

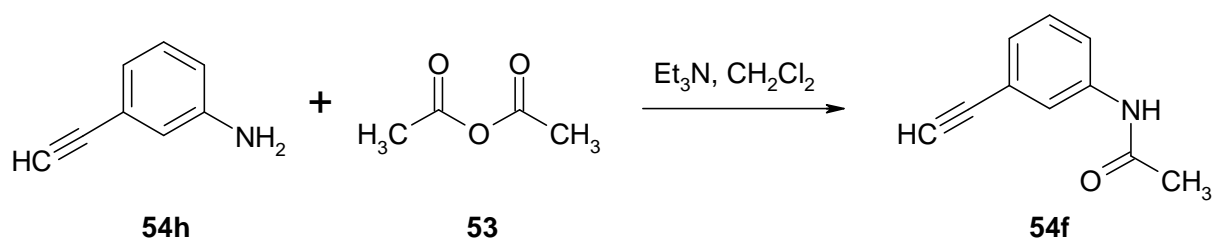
Nachdem diese Synthese erfolgreich durchgeführt werden konnte, sollten analog verschiedene andere endständige Alkine mit **14a** zu den entsprechenden Sonogashira-Verbindungen **56** umgesetzt werden. Auf diese Weise gelang mit den Acetylenen **54b-g** die Darstellung der 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dione **56b-g**. Die Synthese der Verbindungen **56** zeigt das nachfolgende Schema 2-7. Die erhaltenen Verbindungen sind in der Tabelle 2-1 zusammengefasst.

Schema 2-7:

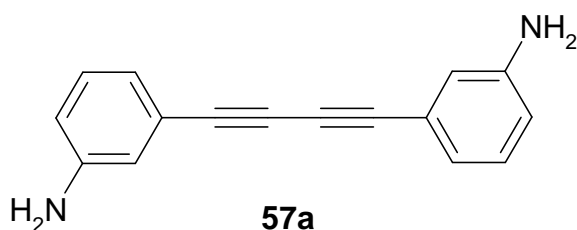
Tab. 2-1: Synthetisierte 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dione **56b-g** mit Reaktionsdauer und Ausbeuten

56	R	Reaktionsdauer [min]	Ausbeute [%]
b	4-Methoxyphenyl	10	55.2
c	Phenyl	10	79.0
d	4-Fluorphenyl	20	59.5
e	Hydroxymethyl	40	63.6
f	3-Acetamidophenyl	240	34.7
g	2-Pyridyl	115	33.3

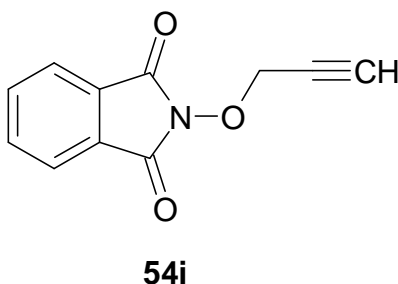
Bis auf **54f** waren alle Acetylene kommerziell erhältlich. Die Darstellung von **54f** konnte nach der Acetylierungsvorschrift von Björnstedt et al.⁷⁶ und der Patentschrift von Arnold et al.⁷⁷ erreicht werden, indem **54h** mit Acetanhydrid zu **54f** umgesetzt wurde (Schema 2-8).

Schema 2-8:

Die Umsetzung nach Sonogashira von **14a** mit **54h** blieb erfolglos. Hierbei konnte laut DC-Kontrolle nur ein Produktgemisch erhalten werden, aus dem keine Isolierung des gewünschten Sonogashira-Produktes gelang. Yin et al.⁴⁶ berichteten ebenfalls über einen erfolglosen Sonogashira-Kupplungsversuch mit **54h**, bei dem sie ausschließlich das Glaser-Kupplungsprodukt **57a** erhielten.

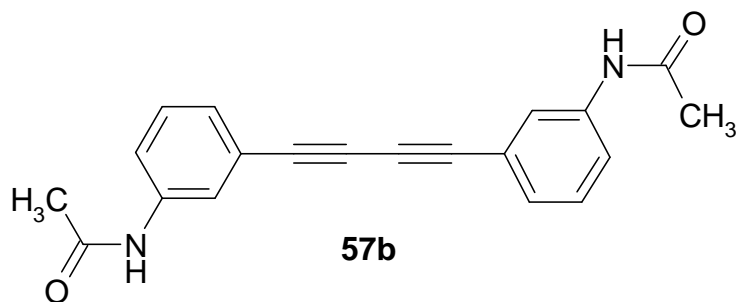


Auch der Sonogashira-Kupplungsversuch von **14a** mit dem kommerziell erhältlichen 2-(2-Propinyloxy)-1*H*-isindol-1,3(2*H*)-dion (**54i**) blieb trotz Anwendung unterschiedlicher Reaktionsbedingungen erfolglos.



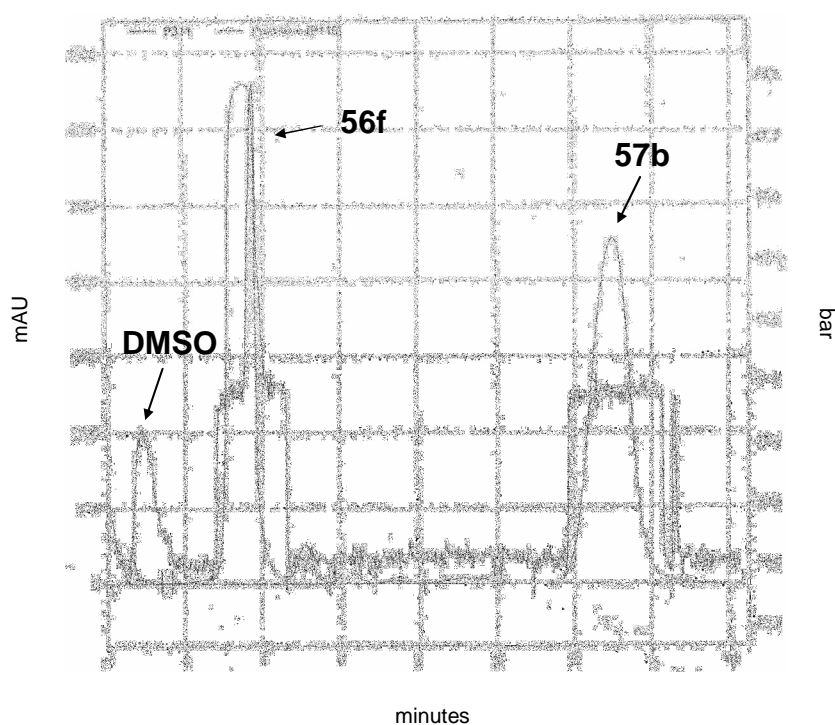
54i ist ein Feststoff, der in Triethylamin unlöslich ist, so dass neben Triethylamin als für die Sonogashira-Reaktion üblichem Lösemittel noch der Zusatz von DMF bzw. THF nötig war. In beiden Fällen zeigte sich nach fünf Tagen keine vollständige Umsetzung des Eduktes und auch unter Mikrowellenbestrahlung entstand nur ein Produktgemisch, aus dem die gewünschte Sonogashira-Verbindung trotz Anwendung säulenchromatographischer Verfahren nicht isoliert werden konnte.

Bei der Sonogashira-Reaktion zur Verbindung **56f** erhielt man zunächst ein Produktgemisch bestehend aus dem Glaser-Kupplungsprodukt **57b** und der gewünschten Verbindung **56f**. Das Glaser-Kupplungsprodukt tritt wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt als relativ häufig beschriebenes Nebenprodukt der Sonogashira-Reaktion auf.



Die Trennung von **56f** und **57b** konnte mit Hilfe der präparativen HPLC erreicht werden. Zunächst wurde mit der analytischen HPLC ein Chromatogramm aufgenommen. Das Fließmittelgemisch bestand aus Acetonitril/Wasser (40:60). Die Nettoretentionszeit für **56f** betrug 1.74 Minuten, die für **57b** 7.49 Minuten. Mit diesem Fließmittelgemisch konnte die Trennung und somit erfolgreiche Isolierung der beiden Verbindungen über die präparative HPLC erfolgen (Abbildung 2-1).

Abbildung 2-1: Chromatogramm der Trennung der Verbindungen **56f** und **57b** mit der präparativen HPLC



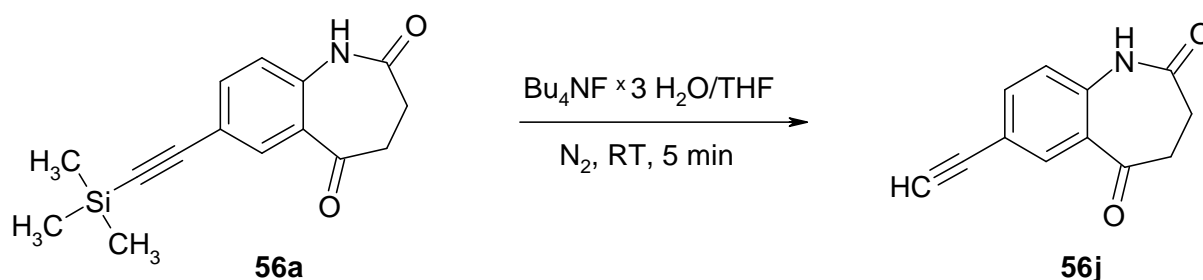
Spur 1: Absorption (mAU); Spur 2: Druck (bar)

Die Identifizierung von **57b** wurde über die Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums sowie über den Schmelzpunkt vorgenommen. Unter UV-Lichteinfluss oder beim Erhitzen kommt es zu einer Fotoreaktion⁷⁸, weshalb statt des Literatur-Schmelzpunktes von 252 °C⁷⁸ bzw. 259 °C⁷⁹ nur 244 °C als Schmelztemperatur bestimmt wurde. Die Polymerisierung der Substanz im Laufe der Fotoreaktion lässt sich an der zunehmenden Blau-Grün-Färbung der ursprünglich farblosen Kristalle erkennen.

2.1.4 Desilylierung von 7-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Aus 7-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56a**) sollte das desilylierte endständige Alkin **56j** synthetisiert werden. Dieses wurde nach verschiedenen Desilylierungsvorschriften durchgeführt, wobei sich die Vorschrift von Trachsel⁸⁰ als die mit den besten Aufarbeitungsmöglichkeiten erwies. Dabei wurde **56a** in THF unter Zusatz von Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat innerhalb von 5 Minuten unter Stickstoff zu 7-Ethynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56j**) umgesetzt (Schema 2-9).

Schema 2-9: Desilylierung unter den Reaktionsbedingungen von Trachsel⁸⁰

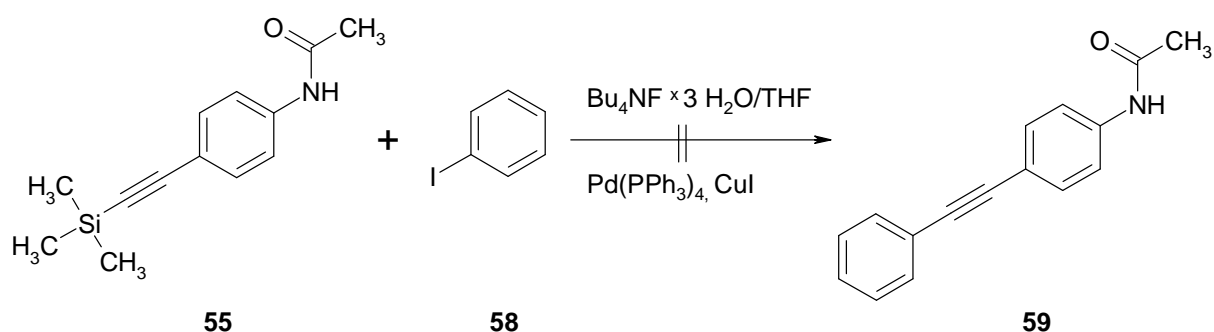


Nach der von Scott et al.⁸¹ beschriebenen Desilylierungsmethode in Methanol/THF (2:1) mit Kaliumhydroxid unter Stickstoff wurde stets ein Produktgemisch erhalten, aus dem Isolierungsversuche der Verbindung **56j** erfolglos blieben. In anderen Protokollen zur Desilylierung wird über den Einsatz von Kaliumcarbonat in *tert*-Butanol berichtet⁸², wobei diese Möglichkeit im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit nicht untersucht wurde.

2.1.5 Versuche zur Durchführung einer Sila-Sonogashira-Reaktion

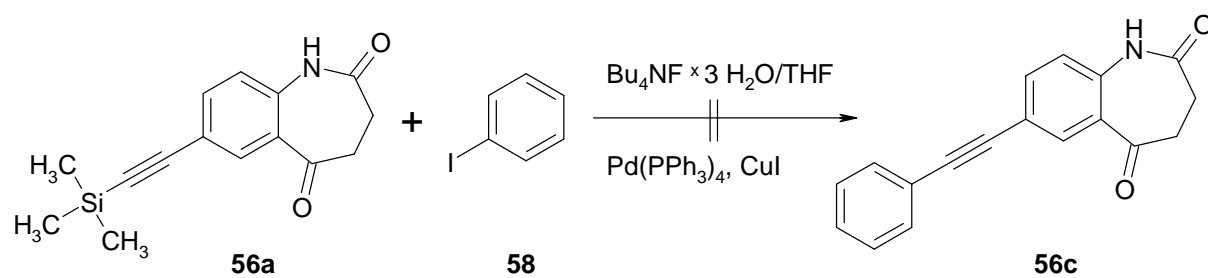
Um eine schnelle und relativ Nebenprodukt-freie Synthesemöglichkeit für die Darstellung der Verbindungen **56** zu erhalten wurde versucht, die Desilylierung und anschließend beabsichtigte Sonogashira-Kupplung in einer Art Eintopfreaktion nach Tanaka et al.⁸³ und Trachsel⁸⁰ durchzuführen. Diese Art der Synthese ist auch unter dem Namen Sila-Sonogashira-Reaktion bekannt, bei der zunächst die Modellsubstanzen **55** als Ausgangsverbindung eingesetzt wurde. **55** wurde mit Iodbenzol (**58**) unter Zusatz von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)-iodid und Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in THF unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt und sollte zum *N*-[4-(2-Phenylethynyl)phenyl]acetamid (**59**) reagieren. Es zeigte sich eine Umsetzung der Edukte zu einem Produktgemisch, aus dem das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte. (Schema 2-10)

Schema 2-10: Syntheseversuch der Sila-Sonogashira-Reaktion mit der Modellsubstanzen *N*-{4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}acetamid



Nach dieser Methode wurde ebenfalls die Umsetzung von **56a** zum 7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**) versucht, wobei mittels DC-Kontrollvergleich das desilylierte Produkt **56j** sowie drei Nebenprodukte detektiert werden konnten. Eine Isolierung des gewünschten Produktes **56c** blieb erfolglos. (Schema 2-11)

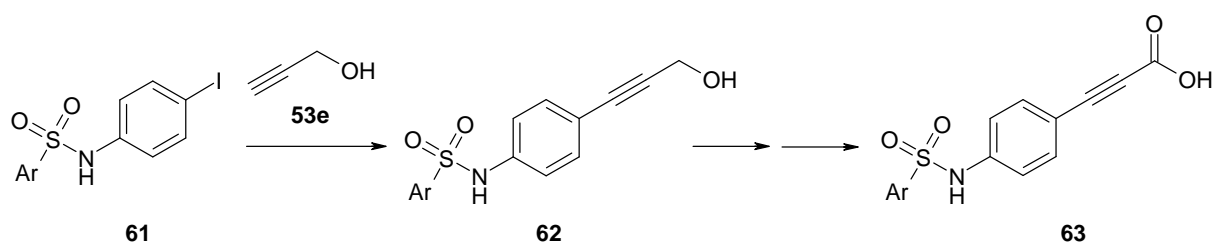
Schema 2-11: Syntheseversuch zur Sila-Sonogashira-Reaktion mit
7-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion



2.1.6 Oxidationsversuche mit 7-(3-Hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion und mit 3-Phenyl-2-propin-1-ol als Modellschubstanz

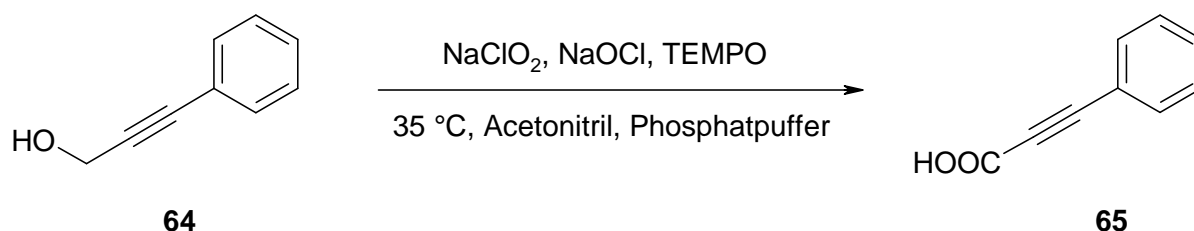
Eine weitere Aufgabe im Rahmen dieser Arbeit war, Verbindung **56e** zur Carbonsäure **60** zu oxidieren, aus der anschließend durch Umsetzung mit verschiedenen Aminen durch Aminolyse eine neue Stoffklasse von Amidon dargestellt werden sollte. Eine direkte Reaktion von Propiolsäure und Iodaromaten wurde bisher nur in zwei Publikationen beschrieben^{65, 84}, in denen eine Umsetzung in wässrigen Systemen erfolgte. Bouchain et al.⁸⁵ erfanden eine Synthesemöglichkeit für Propiolsäureverbindungen, indem sie ein Iod-substituiertes Arylsulfonamid **61** in einer Sonogashira-Kreuzkupplung mit Propargylalkohol (**54e**) zunächst zur Hydroxypropinylstruktur **62** umsetzten. Diese konnte im Anschluss in einer zweistufigen Oxidationsreaktion zur Carbonsäure **63** oxidiert werden (Schema 2-12). Hierbei wird im ersten Oxidationsschritt Dess-Martin-Periodinan als Oxidationsmittel in Acetonitril eingesetzt, wobei intermediär der Aldehyd entsteht. Anschließend wird in *tert*-Butanol mit Natriumchlorit unter Zusatz eines Natriumhydrogenphosphatpuffers zur Carbonsäure oxidiert.

Schema 2-12: Darstellung einer Propiolsäureverbindung nach Bouchain et al.⁸⁵



Da mit **56e** bereits die mit Propargylalkohol substituierte Verbindung erschlossen werden konnte, sollte diese folglich oxidiert werden. Es wurde statt der von Bouchain et al. beschriebenen zweistufigen Oxidationsreaktion eine Ein-Schritt-Reaktion wie in der Synthesevorschrift von Zhao et al.⁸⁶ beschrieben, durchgeführt. Zunächst wurde die Oxidation mit 3-Phenyl-2-propin-1-ol (**64**) als Modellschubstanz zu **65** mit Natriumchlorit, Natriumhypochlorit und TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl, freies Radikal) (**66**) in Acetonitril unter Zusatz eines Natrium-Kalium-Phosphatpuffers (pH = 6.8) erfolgreich durchgeführt (Schema 2-13).

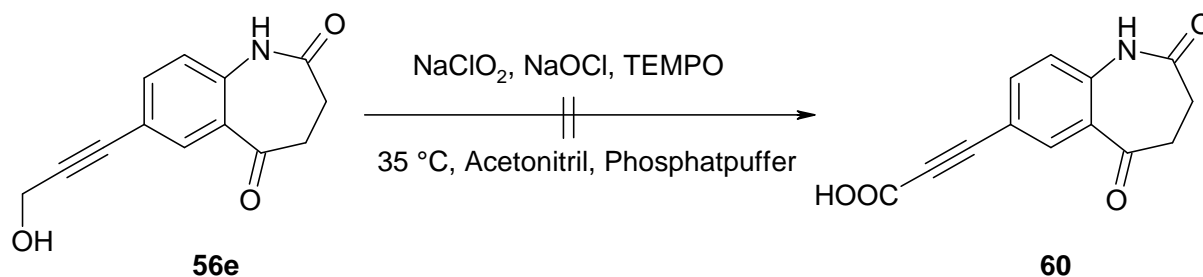
Schema 2-13: Oxidation von 3-Phenyl-2-propin-1-ol (nach Zhao et al.⁸⁶)



Laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle entstand ein Produktgemisch aus drei verschiedenen Substanzen, wobei der Hauptfleck durch Aufnahme eines NMR-Spektrums der gewünschten 3-Phenyl-2-propinsäure (**65**) zuzuordnen war.

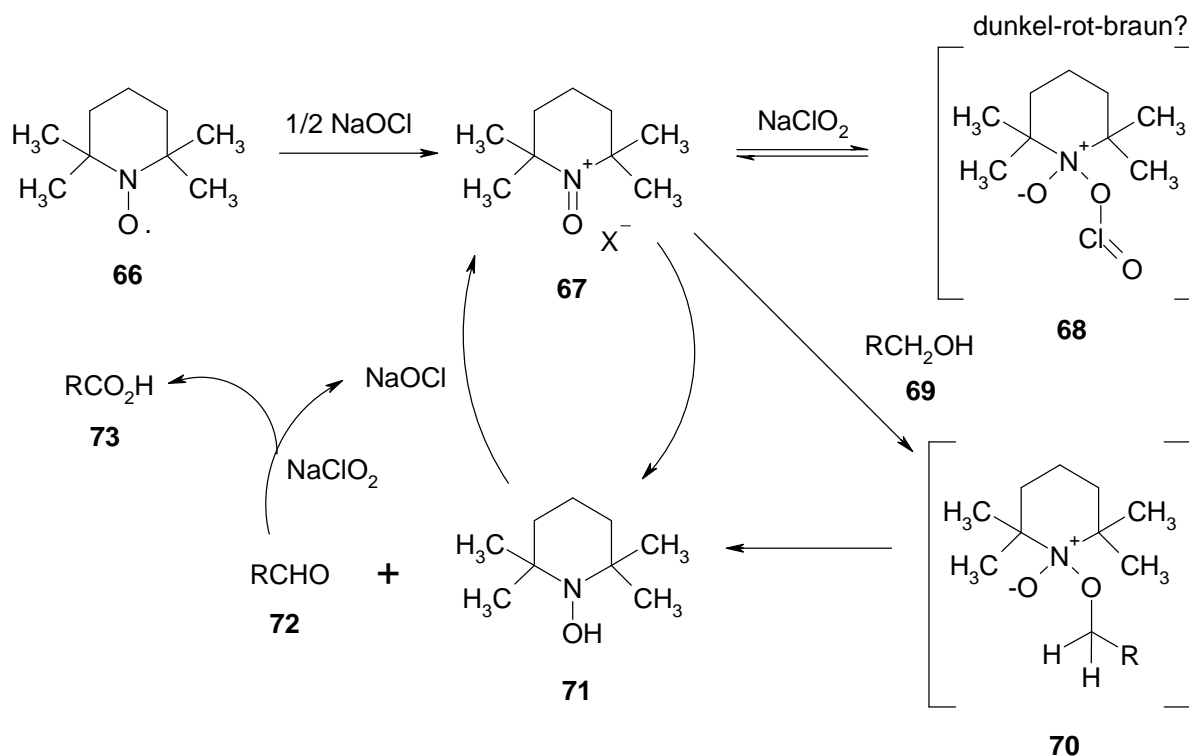
Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurde ein Oxidationsversuch von **56e** zur 3-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-2-propinsäure (**60**) durchgeführt (Schema 2-14). Auch nach 3 ½ Tagen fand keine vollständige Umsetzung des Eduktes statt, und es entstanden mehrere Nebenprodukte. Ein Isolierungsversuch von **60** blieb erfolglos. Die praktische Durchführung dieser Reaktion war sehr aufwändig. Es musste neben genauen Temperatur- und pH-Wert-Einstellungen eine langsame simultane Zugabe der Oxidationsmittel Natriumchlorit und Natriumhypochlorit erfolgen, die zuvor nicht vermischt werden durften.

Schema 2-14: Oxidationsversuch von 7-(3-Hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion nach der Methode von Zhao et al.⁸⁶



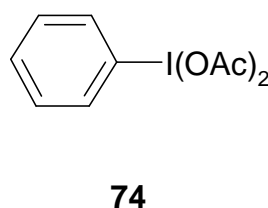
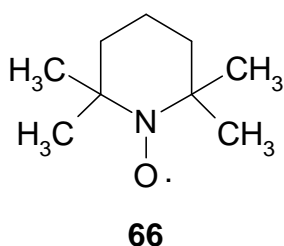
Der Katalysezyklus für die TEMPO- und Natriumhypochlorit-katalysierte Oxidation wird von Zhao et al.⁸⁶ wie im folgenden Schema 2-15 beschrieben:

Schema 2-15: Katalysezyklus für die TEMPO- und Natriumhypochlorit-katalysierte Oxidation (nach Zhao et al.⁸⁶)



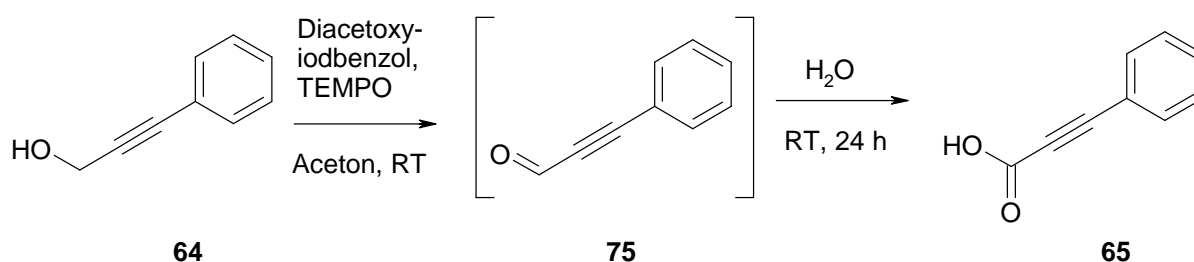
Eine katalytische Menge Natriumhypochlorit oxidiert zunächst das TEMPO-Radikal **66** zum *N*-Oxoammonium-Ion **67**. Dieses wiederum oxidiert den primären Alkohol **69** zum Aldehyd **72** und wird zum Hydroxylamin **71**. Der Aldehyd **72** wird anschließend durch Natriumchlorit zur Carbonsäure **73** oxidiert. Ein Molekül Natriumhypochlorit wird dabei regeneriert. Das Hydroxylamin **71** kann entweder direkt zum Oxoammonium-Ion **67** oxidiert werden oder eine Synproportionierung mit einem Oxoammonium-Ion **67** eingehen, wobei zwei Moleküle TEMPO (**66**) entstehen. Obwohl der exakte Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde das Auftreten von **67** und **71** im Verlauf der Reaktion beobachtet. Außerdem ist bekannt, dass Natriumchlorit Aldehyde ohne die Anwesenheit von TEMPO zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidieren kann. Die rot-braune Verfärbung des Reaktionsgemisches, die bei Zugabe einer katalytischen Menge Natriumchlorit auftritt, wird auf die Bildung der instabilen Verbindung **68** zurückgeführt.

Eine alternative Oxidationsvorschrift für **56e** von Tashino et al.⁸⁷ sollte getestet werden. Statt des von Tashino et al. eingesetzten Poly[4-(diacetoxyiod)styrens] für Polymer-gestützte Synthesen wurde Diacetoxyiodbenzol (**74**) verwendet. Dieses wurde von De Mico et al.⁸⁸ als kommerziell erhältliches Oxidationsmittel für die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden beschrieben. In Anlehnung an die Vorschrift von Tashino et al. wurde in Aceton unter Zugabe von Diacetoxyiodbenzol und TEMPO (**66**) als Katalysator oxidiert. Anschließende Zugabe von Wasser sollte nach einiger Zeit die Säure liefern.



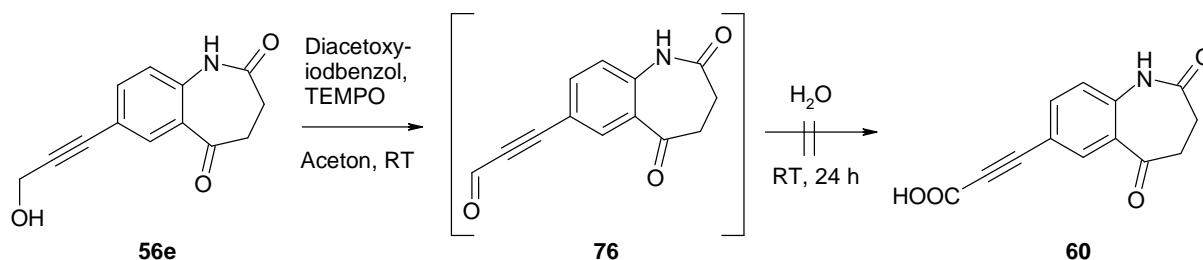
Wie bereits von Tashino et al.⁸⁷ beschrieben, konnte zunächst erneut Verbindung **64** als Modellsubstanz erfolgreich zu **65** oxidiert werden (Schema 2-16), was mittels NMR-Analytik belegt werden konnte. Hierbei stellt der Aldehyd **75** eine nicht isolierbare Zwischenstufe dar.

Schema 2-16: Oxidation von 3-Phenyl-2-propin-1-ol (nach Tashino et al.⁸⁷)



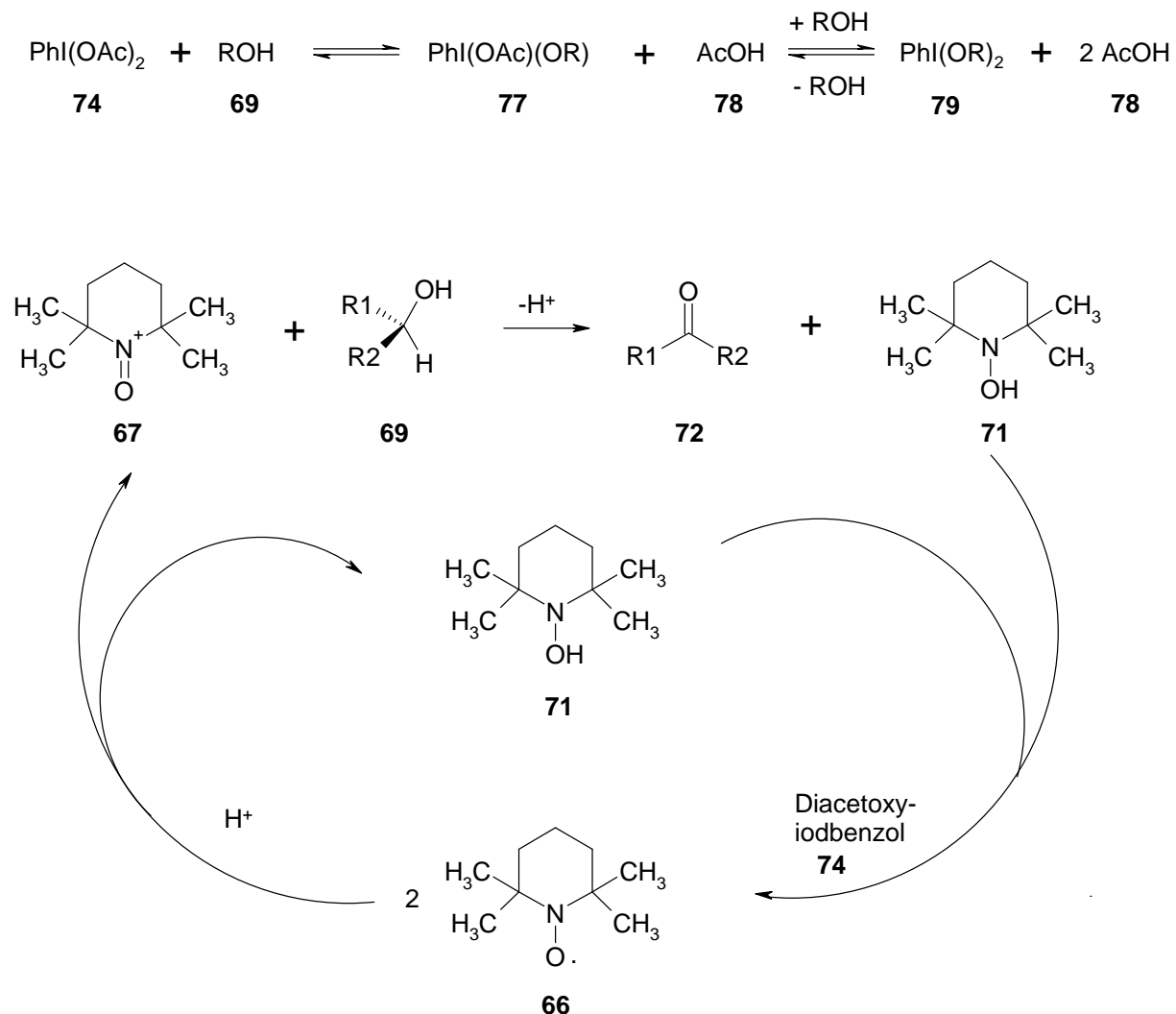
Die Oxidation von **56e** zu **60** über die nicht zu isolierende Verbindung **76** konnte jedoch auch mit dieser Methode nicht erreicht werden (Schema 2-17). Es entstand laut DC-Kontrolle ein Produktgemisch, aus dem das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte.

Schema 2-17: Oxidationsversuch von 7-(3-Hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion nach der Methode von Tashino et al.⁸⁷



Tashino et al. erhielten unter Verwendung von 0.5 Äquivalenten TEMPO bei 1 Äquivalent Alkohol und 2 Äquivalenten des Poly[4-(diacetoxyiod)styrens] die besten Ausbeuten für die Carbonsäuren. De Mico et al.⁸⁸ berichteten im Jahr 1997 bereits über die Oxidation von Alkoholen unter Verwendung katalytischer Mengen von TEMPO und stöchiometrischem Einsatz von Diacetoxyiodbenzol. Sie konnten hierbei allerdings wie bereits erwähnt nur eine Oxidation bis auf die Stufe des Aldehyds beobachten. Der Mechanismus im Rahmen des Katalysezyklus für die durch TEMPO und Diacetoxyiodbenzol stattfindende Oxidation wurde von De Mico et al. wie im nachfolgenden Schema 2-18 beschrieben postuliert.

Schema 2-18: Vermuteter Katalysezyklus für die TEMPO- und Diacetoxyiodbenzol-katalysierte Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden
(nach De Mico et al.⁸⁸)



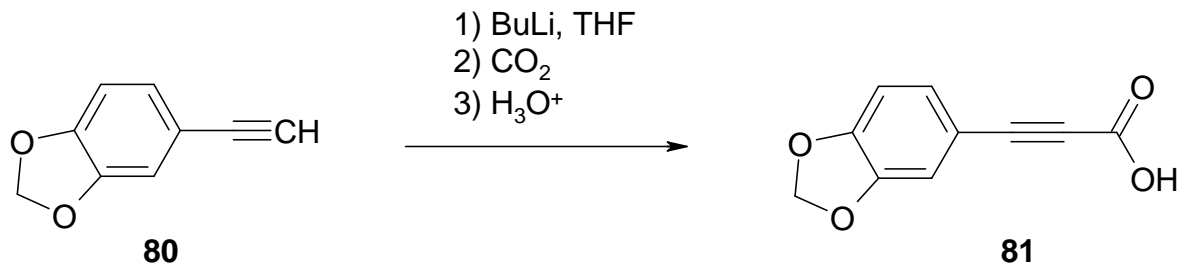
Nach einem Ligandenaustausch am Iodatomben des Diacetoxyiodbenzols (**74**) durch den Alkohol **69** kommt es zur Bildung von Essigsäure (**78**). Diese katalysiert die Umwandlung von TEMPO (**66**) zum Hydroxylamin **71** und dem Oxoammoniumsalz **67**. Diese Spezies ist verantwortlich für die selektive Oxidation von Alkoholen während **66** selbst zum Hydroxylamin **71** reagiert. Die Funktion des Diacetoxyiodbenzols ist die Regeneration von TEMPO, so dass der Katalysezyklus geschlossen ist.

Da Tashino et al. im Jahre 2004 die erfolgreiche Oxidation unter ähnlichen Reaktionsbedingungen bis auf die Stufe der Carbonsäure erreichen konnten, kann

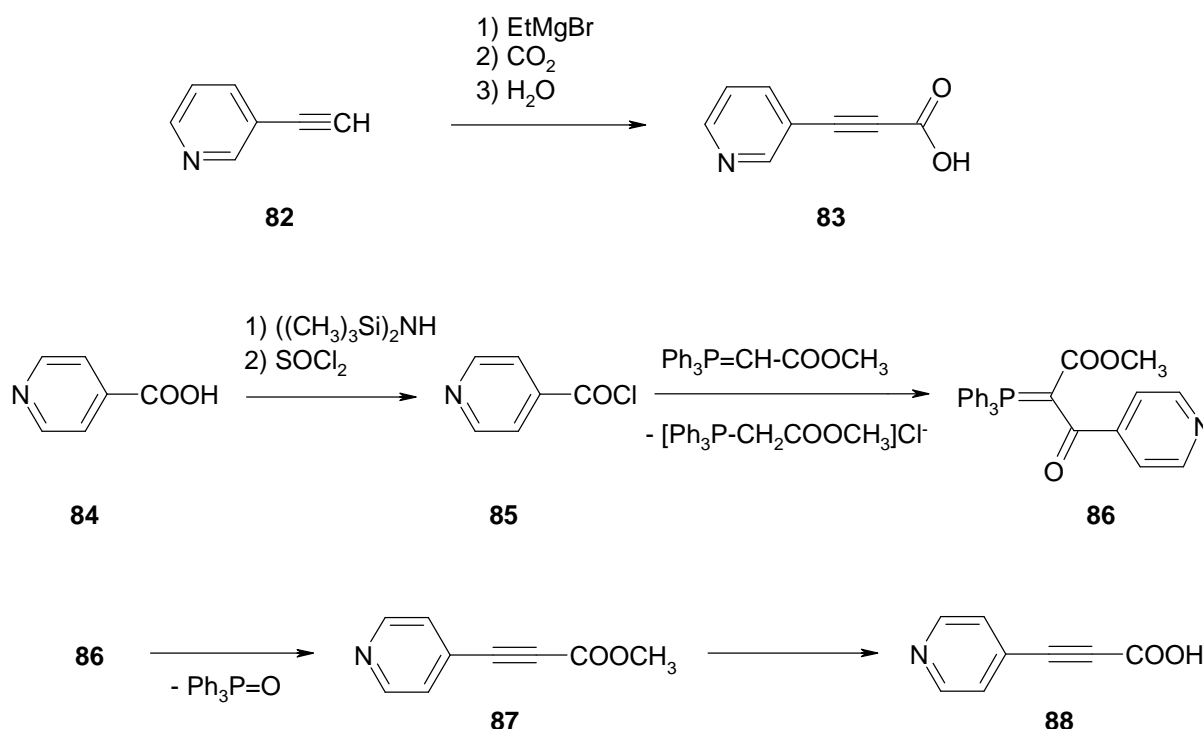
man den Katalysezyklus aus Schema 2-18 wahrscheinlich nicht als Erklärung des Mechanismus verwenden, so dass hier noch Aufklärungsbedarf besteht.

Die von Lu et al.⁸⁹ und Dunoguès et al.⁹⁰ beschriebenen Darstellungsmöglichkeiten von Ethinylarylverbindungen zu den entsprechenden Carbonsäuren wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht getestet. Lu et al. berichteten über die erfolgreiche Carboxylierung eines endständigen Arylalkins **80** mit Butyl-Lithium in THF und anschließender Behandlung mit Kohlenstoffdioxid zum gewünschten Propiolsäure-Derivat **81** (Schema 2-19). Auf die genauen Reaktionsbedingungen gehen die Autoren allerdings nicht ein. Dunoguès et al. beschreiben die Darstellung von 3-(3-Pyridinyl)-2-propiolsäure (**83**) aus 3-Ethinylpyridin (**82**) unter Verwendung von Ethylmagnesiumbromid, Kohlenstoffdioxid und Wasser. Ein anderer Syntheseweg zu Carbonsäuren ausgehend von Isonicotinsäure (**84**) über Isonicotinsäurechlorid (**85**) und **86** zu 3-(4-Pyridinyl)-2-propiolsäuremethylester (**87**) und daraus darstellbare 3-(4-Pyridinyl)-2-propiolsäure (**88**) wird ebenfalls aufgezeigt (Schema 2-20).

Schema 2-19: Darstellung eines Propiolsäurederivates nach Lu et al.⁸⁹



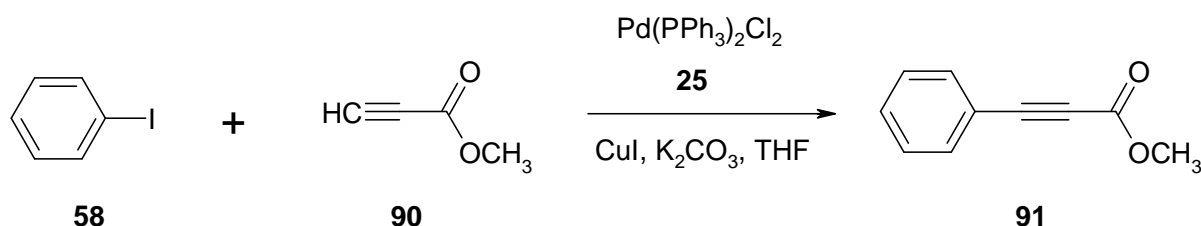
Schema 2-20: Darstellungsmöglichkeiten von Propiolsäurederivaten nach Dunoguès et al.⁹⁰



Trotz der in der Literatur häufig erfolgreich beschriebenen Oxidationsmöglichkeiten von primären Alkoholen zu Carbonsäuren konnte Verbindung **56e** somit nicht oxidiert werden. Es wurden nicht alle möglichen Oxidationsmöglichkeiten für die Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren getestet, da der Erhalt der C-C-Dreifachbindung essentiell war und ein großer Teil der Literatur-bekannten Oxidationsmittel diese angreifen.

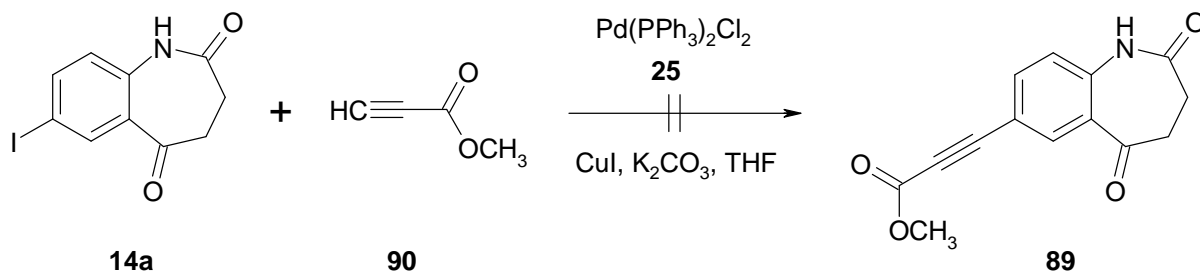
Um den Schritt der Oxidation möglicherweise umgehen zu können, sollte Verbindung **60** über den Ester **89** zugänglich gemacht werden. Allerdings berichteten Anastasia et al.⁹¹ über die Schwierigkeiten der Umsetzung von Elektronenmangel-Alkinverbindungen wie Methylpropiolat unter Sonogashira-Bedingungen, wobei extrem geringe Ausbeuten erhalten werden. Eckert et al.⁹² konnten durch Umsetzung von Iodbenzol (**58**) mit Methylpropiolat (**90**) den Ester **91** darstellen (Schema 2-21), indem sie die Sonogashira-Reaktionsbedingungen etwas abwandelten. Sie wählten THF als Lösemittel und Kaliumcarbonat als Base, da sie mit organischen Basen wie Triethylamin beobachteten, dass es zu einer Selbstkondensation des Methylpropiolats kam.

Schema 2-21: Synthese von 3-Phenyl-2-propioisäuremethylester nach Eckert et al.⁹²



Auch De Kort et al.⁹³ konnten die erfolgreiche Umsetzung eines Arylhalogenides mit Methylpropiolat unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie denen von Eckert et al. erzielen. Die Umsetzung von **14a** zur Sonogashira-Verbindung **89** wurde unter analogen Bedingungen getestet (Schema 2-22). Hier konnte laut dünnschicht-chromatographischer Reaktionskontrolle allerdings nur die Entstehung eines Produktgemisches aus bis zu fünf verschiedenen Substanzen beobachtet werden, aus dem keine Isolierung von **89** erreicht werden konnte.

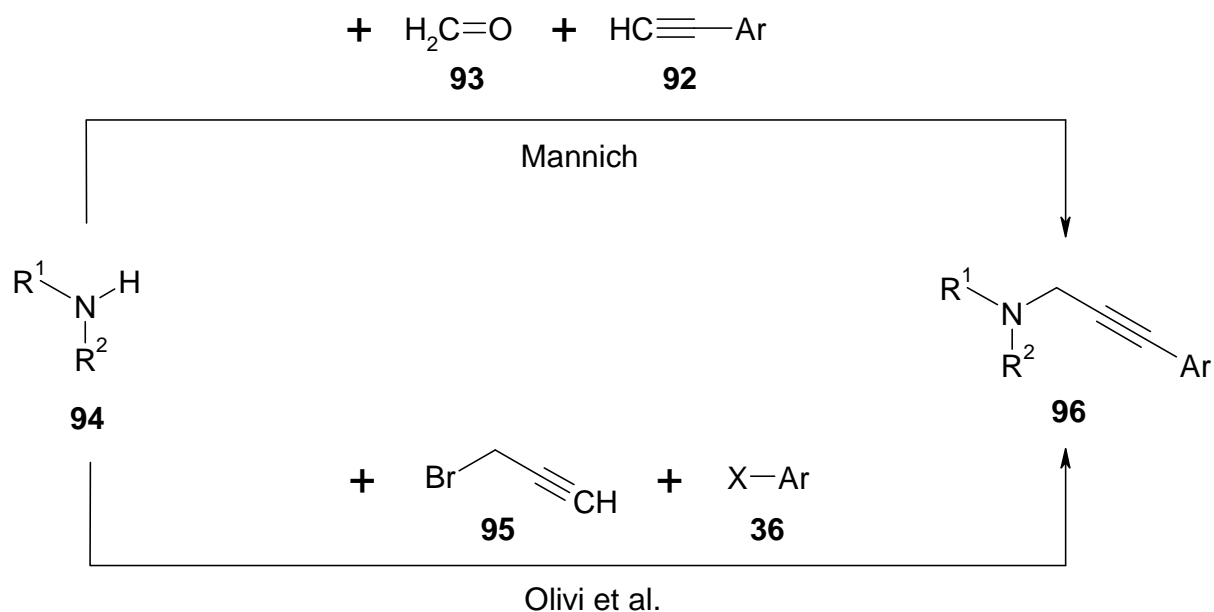
Schema 2-22: Kupplungsversuch von Methylpropiolat mit 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion



Auch unter Verwendung von DMF als Lösemittel und unter Mikrowellenbestrahlung kam es zu einem Produktgemisch. Eine säulenchromatographische Auftrennung der Ansätze konnte aufgrund ähnlicher R_f -Werte der entstandenen Produkte nicht vorgenommen werden. Auch andere Versuche im Arbeitskreis, eine Umsetzung von Iodaromaten mit Methylpropiolat zu erreichen, blieben erfolglos.⁹⁴ Die beabsichtigte Herstellung einer neuen Stoffklasse von Amiden aus der Carbonsäure **60** wurde daher nicht weiter verfolgt.

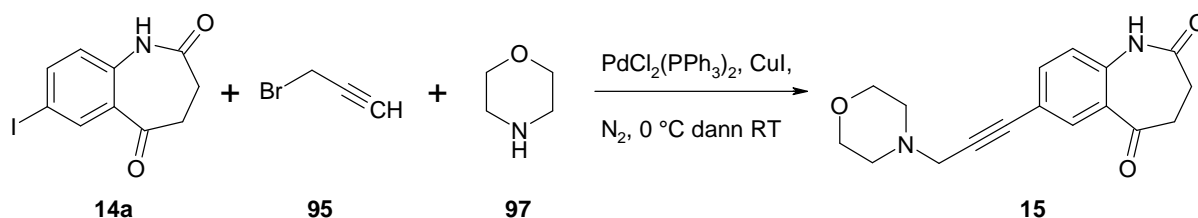
2.1.7 Synthese von 7-[3-(4-Morpholinyl)-1-propinyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Die Darstellung von Arylpropargylaminen ist von großem biologischem Interesse, da Propargylamine relativ starke inhibitorische Aktivität gegenüber verschiedenen Enzymen zeigen.^{95, 96} Eine Möglichkeit, derartige Verbindungen zu synthetisieren, stellt die Sonogashira-Kupplung von Arylhalogeniden mit Propargylaminen dar.^{97, 98} Da es allerdings nur eine begrenzte Anzahl kommerziell erhältlicher Propargylamine gibt und deren Synthese ein zusätzlicher Arbeitsschritt ist, wurde nach anderen Synthesemöglichkeiten gesucht. Olivi et al.⁹⁹ beschrieben den Zugang zu derartigen Verbindungen einerseits über eine Mannich-Reaktion aus endständigen Arylalkinen **92**, Formaldehyd (**93**) und Aminen **94**. Da es zwar viele kommerziell erhältliche Amine und Aldehyde gibt, die Anzahl der terminalen Arylalkine jedoch gering ist und deren Neusynthese relativ arbeitsintensiv ist, entwickelten Olivi et al. eine andere Synthesemöglichkeit, bei der in einer Drei-Komponenten-Synthese eine Tandem-Amino-Propargylierungs-Sonogashira-Reaktion in einer Ein-Schritt-Reaktion erzielt werden konnte (Schema 2-23). Dazu wird ein Amin **94** mit Propargylbromid (**95**) und einem Arylhalogenid **36** unter Zusatz von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid als Katalysator und Kupfer(I)iodid als Co-Katalysator zum Arylpropargylamin **96** umgesetzt. Das Amin dient hier gleichzeitig als Edukt und Lösemittel.

Schema 2-23: Synthese von Arylpropargylaminen nach Olivi et al.⁹⁹

X = I, Br

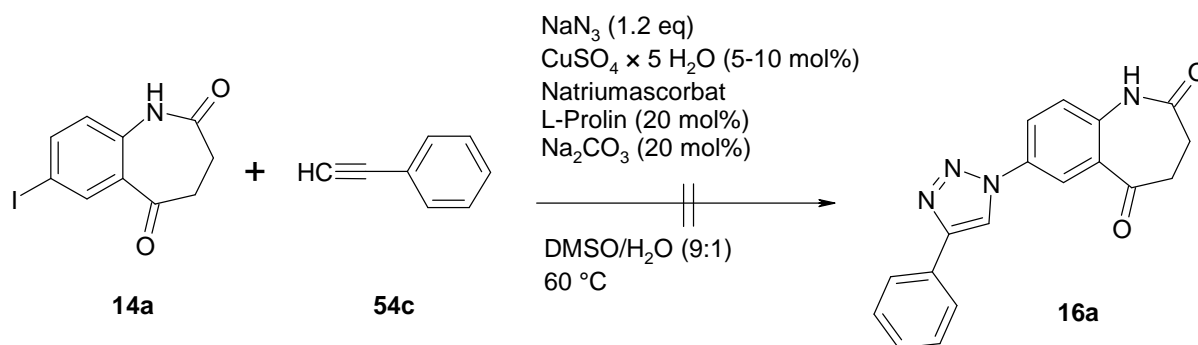
Zur Darstellung eines Arylpropargylamins nach der von Olivi et al. beschriebenen Methode wurde zu einer Lösung aus **14a** in Morpholin (**97**) unter Zusatz von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid und Kupfer(I)iodid langsam Propargylbromid hinzugegeben (Schema 2-24). Nach säulenchromatographischer Reinigung des erhaltenen Produktgemisches konnte **15** isoliert werden.

Schema 2-24: Darstellung eines Arylpropargylamins in einer Tandem-Amino-Propargylierungs-Sonogashira-Reaktion nach der Methode von Olivi et al.⁹⁹

2.2 Triazol-Synthese mit 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Neben der Sonogashira-Reaktion konnte eine Derivatisierung der Ausgangsverbindung **14a** in Position 7 auch durch eine Mehrkomponentensynthese in einer Eintopf-Reaktion erreicht werden, bei der das Triazol **16a** dargestellt werden konnte. 1,2,3-Triazole sind interessante Verbindungen, da sie als GSK-3-Inhibitoren²³ bzw. allgemein als Proteinkinase-Inhibitoren und für die Behandlung bei Krebs erwähnt werden.²⁶⁻²⁹ Zunächst wurde versucht, **14a** nach der Triazolsynthese-Vorschrift von Feldman et al. mit Phenylacetylen (**54c**) unter Zusatz von L-Prolin, Natriumcarbonat, Natriumazid, Natriumascorbat und Kupfersulfat-Pentahydrat in DMSO/Wasser (9:1) bei 60 °C zum Triazol **16a** umzusetzen (Schema 2-25).¹⁰⁰ Hierbei entstand allerdings laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle ein Produktgemisch aus bis zu acht verschiedenen Substanzen, das aufgrund ähnlicher R_f -Werte der entstandenen Produkte keiner säulenchromatographischen Auftrennung unterworfen wurde.

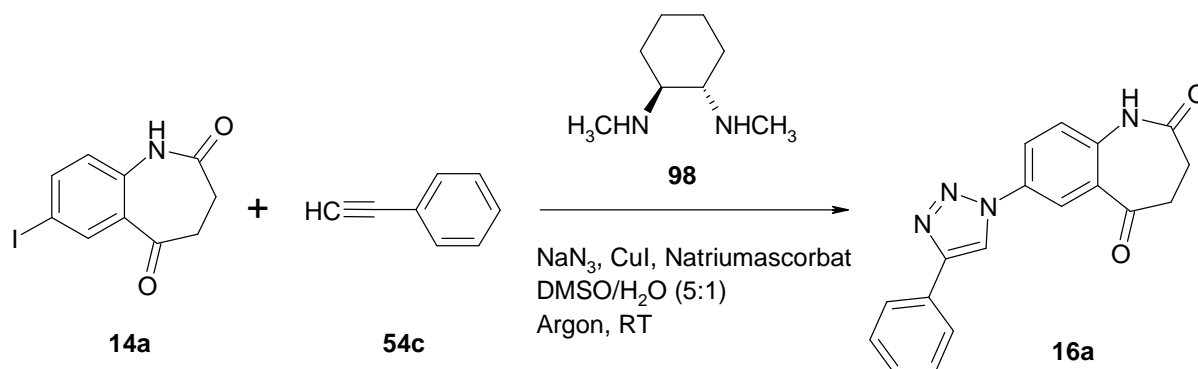
Schema 2-25: Syntheseversuch zur Darstellung eines Triazols nach der Methode von Feldman et al.¹⁰⁰



Eine alternative Synthesemöglichkeit für 1-Aryl-1,2,3-triazole wurde von Andersen et al. beschrieben. Sie setzten ein Aryliodid bzw. -bromid mit einem endständigen Alkin und Natriumazid unter Anwesenheit von Kupfer(I)iodid, Natriumascorbat und dem Liganden *trans*-*N,N*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (**98**) in DMSO/Wasser unter Argon zum 1-Aryl-1,2,3-triazol um.¹⁰¹ Diese Mehrkomponentensynthese konnte in einer Eintopfreaktion erfolgreich durchgeführt werden. Unter diesen Reaktions-

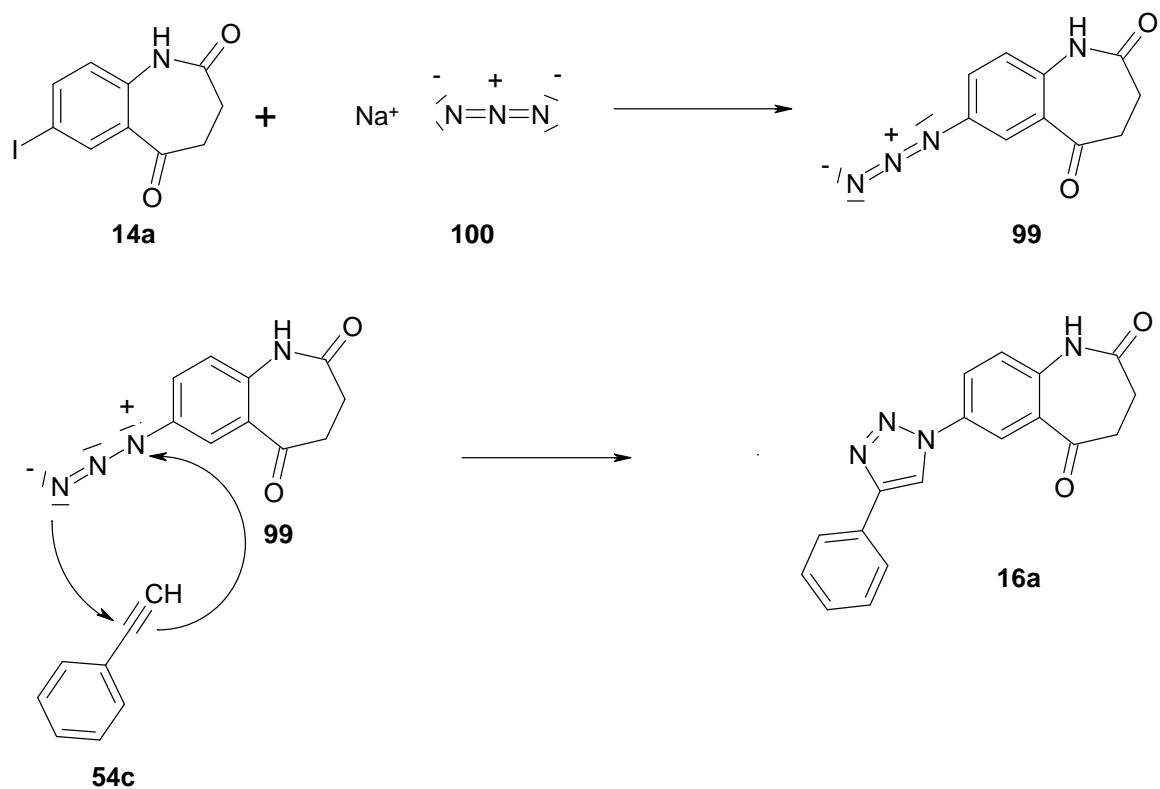
bedingungen konnte **14a** mit Phenylacetylen zum Triazol **16a** umgesetzt werden (Schema 2-26).

Schema 2-26: Triazol-Synthese nach der Methode von Andersen et al.¹⁰¹



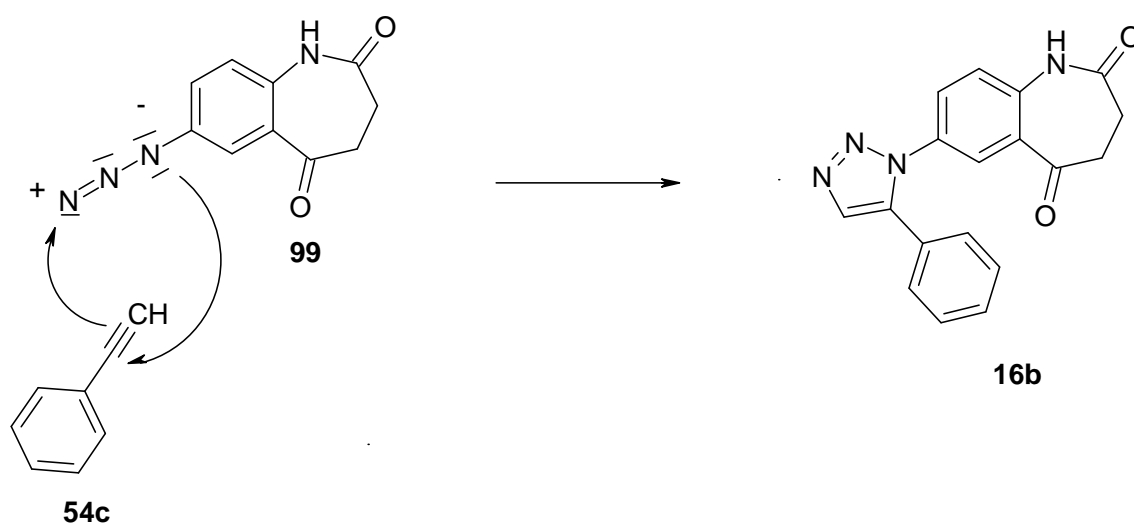
Der Mechanismus der Triazol-Synthese läuft nach Schema 2-27 folgendermaßen ab: Zunächst kommt es kupfer(I)-katalysiert zur Bildung des Arylazids **99** aus **14a** und Natriumazid (**100**), welche durch den Liganden *trans*-N,N-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin beschleunigt wird. Andersen et al. testeten den Einfluss verschiedener Liganden auf die Azidbildung aus Arylhalogenid und Natriumazid und stellten eine Reaktionsbeschleunigung unter Verwendung von **98** fest.¹⁰² Anschließend findet eine kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition des Azids **99** mit dem terminalen Alkin **54c** statt. Durch die Pfeile sind die jeweiligen Angriffspunkte vorgezeichnet. Es kommt zur Bildung des Triazols **16a**. Natriumascorbat stabilisiert den Katalysator im Verlauf der Reaktion¹⁰².

Schema 2-27: Mechanismus der Triazol-Synthese nach Andersen et al.^{101, 102}



Das in Schema 2-28 abgebildete Konstitutionsisomer **16b** könnte aus einer entgegengesetzten Richtung der 1,3-dipolaren Zykladdition resultieren.

Schema 2-28: Mechanismus der Triazol-Synthese zum Strukturisomer **16b**



Durch Aufnahme eines ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektrums kann man die Strukturen **16a** und **16b** nicht eindeutig voneinander abgrenzen. Zur Strukturaufklärung wurde deshalb ein NOE-Spektrum in DMSO aufgenommen, bei dem **16a** als entstehende Struktur nachgewiesen werden konnte (Abbildung 2-2).

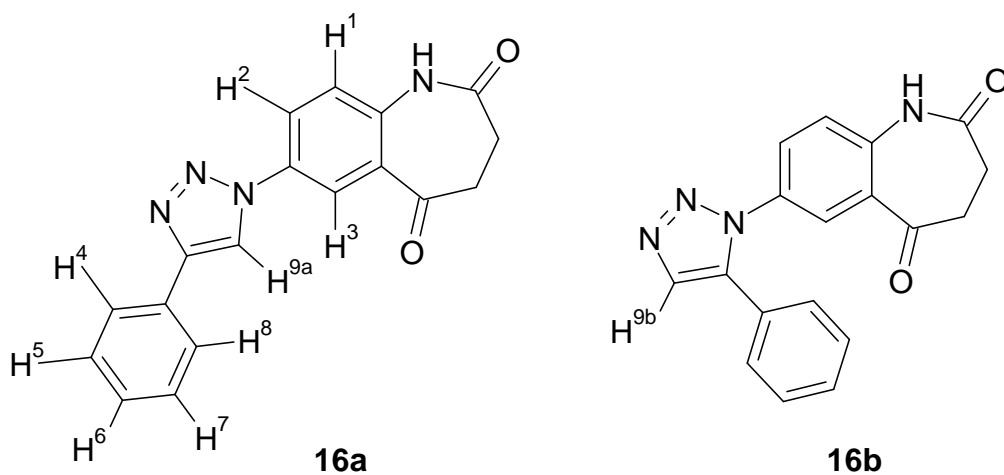
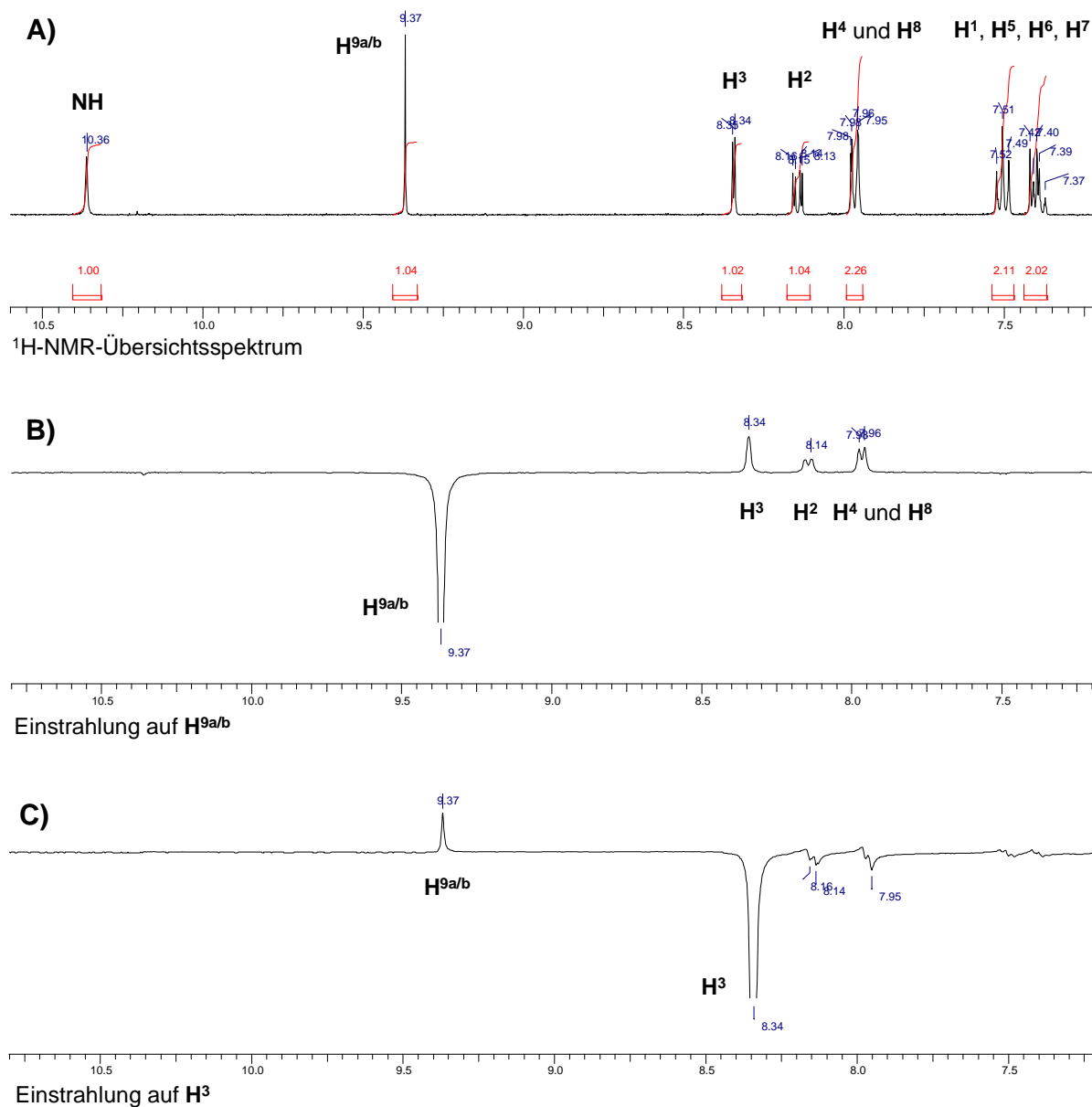


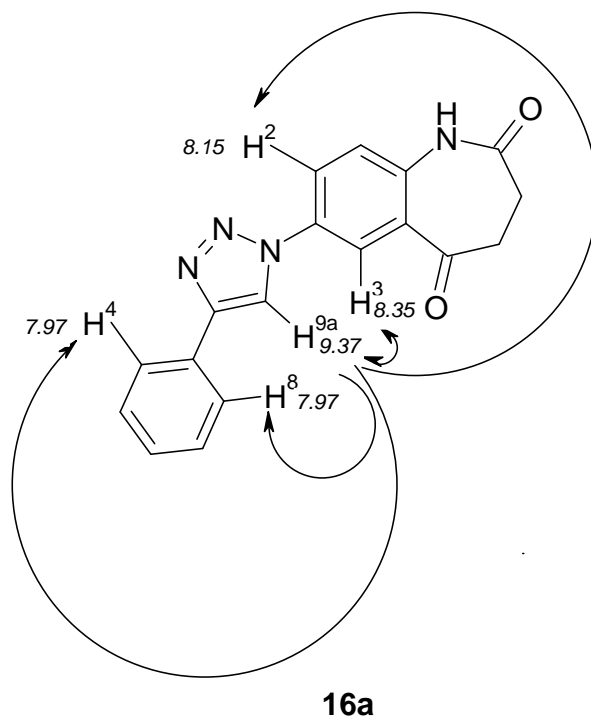
Abbildung 2-2: Ausschnitte aus dem ^1H -NMR-Übersichtsspektrum und den NOE-Spektren des dargestellten Triazols **16a** in $[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz (Werte der horizontalen Achse in ppm)



In Abbildung 2-2 ist mit **A)** ein Ausschnitt des ^1H -NMR-Übersichtsspektrums gezeigt. Hierbei konnten die Signale für die aromatischen Protonen mit Hilfe der Kopplungskonstanten zugeordnet werden. Die Signale für die Protonen NH und $\text{H}^{9\text{a/b}}$ erscheinen als Singuletts. Im mittleren Spektrum **B)** wurde auf das Proton $\text{H}^{9\text{a}}$ bzw. $\text{H}^{9\text{b}}$ eingestrahlt, wodurch eine Signalverstärkung für die Protonen H^3 , H^2 und H^4 und H^8 resultiert. Strahlt man wie im Spektrum **C)** dargestellt auf das Proton H^3 ein, so kommt es umgekehrt bei $\text{H}^{9\text{a/b}}$ zu einer Signalverstärkung. Diese Ergebnisse deuten

auf die enge räumliche Nachbarschaft von H^9 einerseits und H^2/H^3 andererseits hin und bestätigen damit die postulierte Struktur **16a** (Abbildung 2-3).

Abbildung 2-3: Darstellung der NOE-Ergebnisse anhand der Strukturformel von **16a** (kursiv gedruckte Zahlen geben die chemische Verschiebung der jeweiligen Protonen in ppm bezogen auf TMS als internen Standard an)



Auch Zhang et al.¹⁰³ und Bock et al.¹⁰⁴ berichten über eine Regioselektivität unter Kupfer(I)-Katalyse, das heißt eine Begünstigung des Produktes, das beim Mechanismus laut Schema 2-27 entsteht. Die rasante Bildung von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen in hohen Ausbeuten aus diesen Cu(I)-katalysierten Alkin-Azid-Zykloadditionen wird auch als „click chemistry“ bezeichnet. Über den genauen Katalyse-Zyklus dabei ist jedoch bisher wenig bekannt. Es handelt sich um die Kupfer(I)-katalysierte Variante der nach Huisgen benannten 1,3-dipolaren Zykloaddition¹⁰⁵. 1,2,3-Triazole können die Atomanordnungen und elektronischen Eigenschaften von Peptidbindungen imitieren, worauf möglicherweise ihre biologische Aktivität in vielen Bereichen zurückzuführen ist.¹⁰⁴

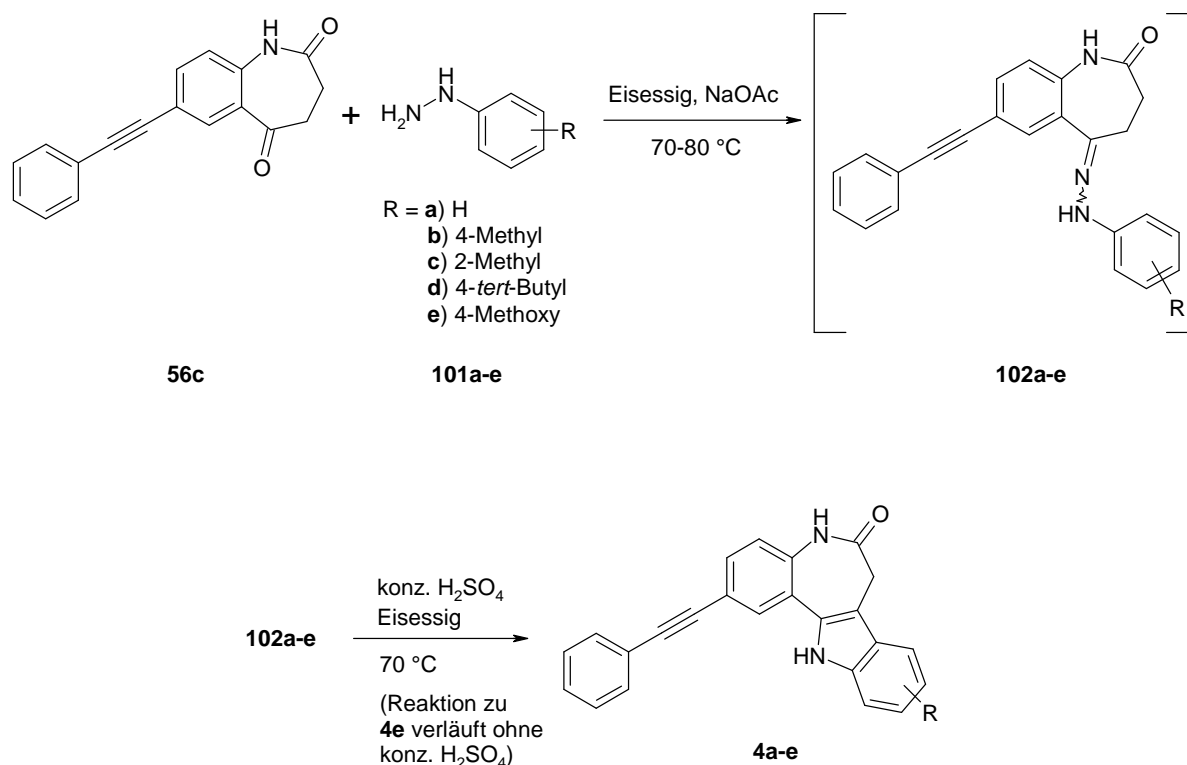
Das Triazol **16a** wurde aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in DMSO nicht in biologischen Testungen untersucht.

2.3 2-Iodpaullone und deren Sonogashira-Derivate

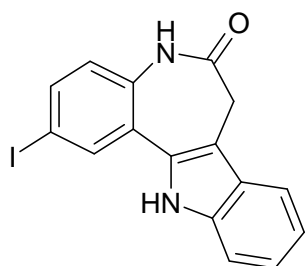
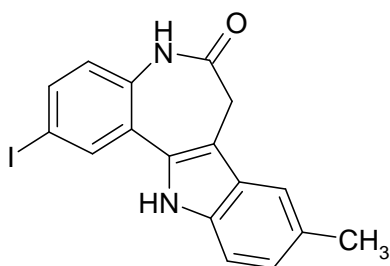
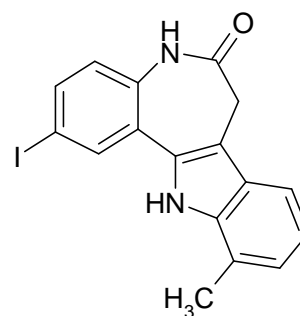
Eine weitere Aufgabe im Rahmen dieser Arbeit war die Synthese von Paullonen und deren Sonogashira-Derivaten. Da bei Paullonen mit elektronenschiebenden Substituenten am Indolring eine hemmende Wirkung auf Leishmanien beobachtet werden konnte, sollten weitere strukturverwandte Paullone synthetisiert werden, um die Antiprotozoenaktivität zu optimieren. Knockaert et al. entdeckten im Jahr 2002 die inhibitorische Wirkung von Paullonen auf die mitochondriale MDH, dem Protein im Parasiten *Leishmania mexicana*, an das die Paullone hauptsächlich binden. Außerdem beobachteten sie eine Wachstumshemmung des Parasiten unter dem Einfluss von Paullonen.¹⁹ Grant et al. konnten die anti-leishmanische Aktivität bestätigen. Sie entdeckten die inhibitorische Aktivität von Paullonen auf die CRK3, eine Cyclin-abhängige Kinase von *Leishmania*, die essentiell für die Proliferation des Parasiten ist. Die Hemmung von CRK3 beeinträchtigt die Überlebensfähigkeit des Parasiten in Makrophagen.²²

Die in Kapitel 2.1.3 dargestellten 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione (**56**) sollten zu den 2-Alkynyl-substituierten 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-onen (Paullonen) **4** umgesetzt werden. Hierbei sollte zunächst das 7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**) nach der Vorschrift von Kunick¹⁰⁶ bzw. Schultz¹⁶ zu den gewünschten Zielstrukturen umgesetzt werden. **56c** wurde mit den Phenylhydrazinen **101a-e** in Eisessig zu den Phenylhydrazonen **102a-e** umgesetzt. Diese wurden ohne vorherige Isolierung durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure in einer Säure-katalysierten Fischer-Indol-Synthese zu den Paullonen **4a-e** zyklisiert (Schema 2-29).

Schema 2-29: Synthese der 2-(Phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one

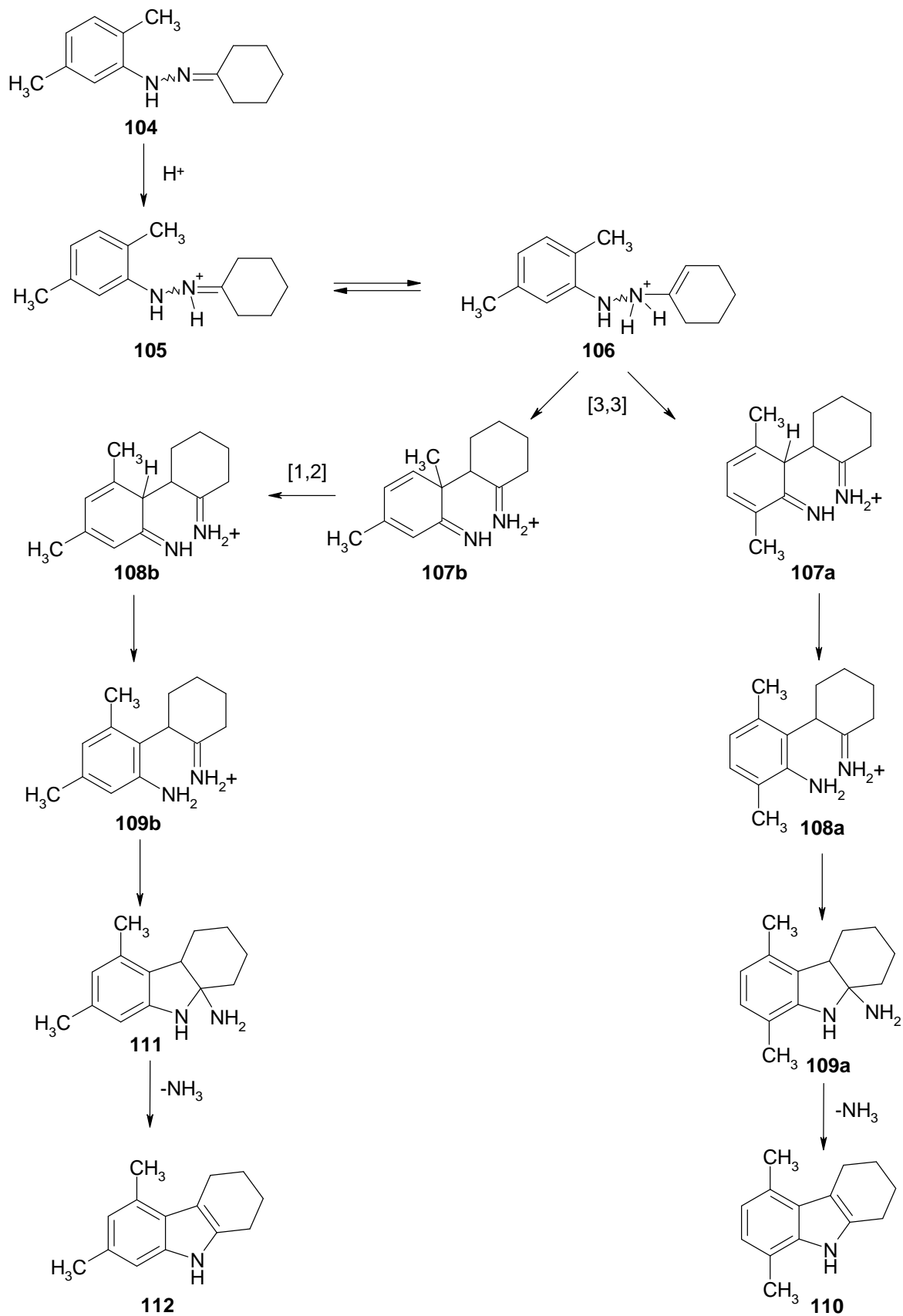


Die Umsetzung zum 9-*tert*-Butyl-2-(phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4d**) konnte problemlos erreicht werden, und auch das 9-Methoxy-2-(phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4e**) konnte ähnlich synthetisiert werden, wobei hier kein Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure nötig war, um aus dem intermediär erzeugten Hydrazon das Paullon zu bilden, sondern die Reaktion schon in Eisessig unter Natriumacetat-Zusatz zum Paullon verläuft. Versetzt man dennoch mit konzentrierter Schwefelsäure, so kommt es laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle zu einem Produktgemisch aus bis zu acht Substanzen, aus dem eine Isolierung des gewünschten Produktes aufgrund sehr ähnlicher *R_f*-Werte nicht versucht wurde. Die anderen drei Paullone **4a-c** waren zwar ebenso darstellbar, konnten allerdings trotz verschiedener Aufarbeitungsmethoden nicht in analysenreiner Form erhalten werden. Daher wurde die Synthese der Verbindungen über einen anderen Weg angestrebt. Aus **14a** statt **56c** wurden analog zu der in Schema 2-29 skizzierten Methode zunächst die 2-Iod-Paullone **103a-c** synthetisiert.

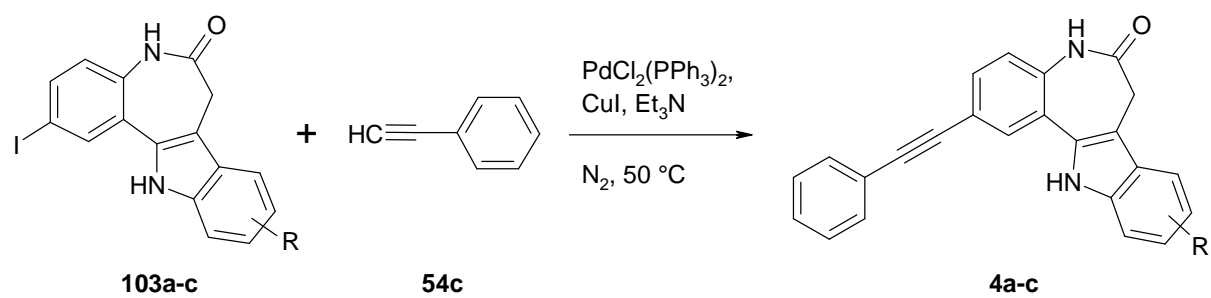
**103a****103b****103c**

Hierbei konnte Verbindung **103c** allerdings nicht analysenrein erhalten werden und auch im NMR zeigten sich Verunreinigungen, die auf die Bildung eines Nebenproduktes mit dem Grundgerüst der Indolo[3,2-*d*][1]benzazepinone **4** (ohne Alkynylsubstituent) hindeuteten, da sie im ^1H -NMR-Spektrum des entstandenen Gemisches die charakteristischen Signale dieser Stoffklasse für das Lactam- und Indol-NH sowie für die azepinische CH_2 -Gruppe aufwiesen. Der Anteil des Nebenproduktes liegt bei ca. 15%. Schultz berichtete ebenfalls über Schwierigkeiten bei der Synthese von Paullonen aus mit einem Methyl- bzw. Ethylrest *ortho*-substituierten Phenylhydrazinen, bei denen es vermutlich durch Alkylgruppen-Wanderung zu im Substitutionsmuster veränderten Indolo[3,2-*d*][1]benzazepinonen kommt.¹⁶ Dieses Phänomen ist auch bei strukturähnlichen Verbindungen in der Literatur wieder zu finden. Einige Autoren berichten über die Wanderung von Methylgruppen bei der Bildung von Indolen¹⁰⁷⁻¹¹⁰, obwohl grundsätzlich der Verlauf der Zyklisierungsrichtung bei der Fischer-Indol-Synthese *ortho*-substituierter Phenylhydrazone vorgegeben ist¹¹¹. Durch den Reaktionsmechanismus der Fischer-Indol-Synthese, der exemplarisch in Schema 2-30 dargestellt ist, kann die Bildung der ungewöhnlichen Methylgruppenwanderungen bei Indolisierungsreaktionen erklärt werden¹¹².

Schema 2-30: Reaktionsmechanismus zur Erklärung der Methylgruppen-Wanderung bei der Fischer-Indol-Synthese nach Hughes¹¹², Beispiel nach Schultz¹⁶



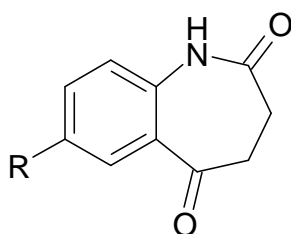
Nach Schema 2-30 kommt es zunächst in einer Säure-katalysierten Fischer-Indol-Reaktion zur Protonierung des Imin-Stickstoffs des Hydrazons **104**. Verbindung **105** kann zum En-Hydrazin **106** tautomerisieren. Hieran schließt sich die [3,3]-sigmatrope Umlagerung an, durch die die Aromatizität des Arylringes unterbrochen wird. Dabei kann der Angriff wie üblich an der unsubstituierten Seite stattfinden, so dass das Intermediat **107a** gebildet wird, welches zu **108a** rearomatisieren kann und über einen Ringschluss und Eliminierung von Ammoniak zum Indol **110** reagiert. Findet der Angriff an der substituierten Seite statt, wird das Intermediat **107b** gebildet, das im Gegensatz zu **107a** nicht rearomatisieren kann. Es kommt zu einer Wanderung des Methylrestes, z. B. zu einer 1,2-Umlagerung und so zum Zwischenprodukt **108b**. Aus dieser Form kann eine Rearomatisierung zu **109b** erfolgen. Das Amin greift das protonierte Imin an und bildet einen fünfgliedrigen Ring zu **111** aus. Nach Eliminierung von Ammoniak entsteht hieraus das Indol **112**. Angesichts dieser Beobachtungen kann die Bildung von Nebenprodukten bei der Synthese von **103c** aufgrund einer Methylgruppenwanderung während der Indolisierung angenommen werden. Das Paullon **103c** wurde ohne weitere Reinigung als rohes Edukt bei den folgenden Syntheseschritten eingesetzt. Um von **103a-c** zu den gewünschten Paullonen **4a-c** zu gelangen, wurden **103a-c** mittels Sonogashira-Kupplung mit Phenylacetylen als Kupplungsreagenz zu **4a-c** umgesetzt (Schema 2-31) und säulenchromatographisch gereinigt. Es konnten die Verbindungen **4a** und **4b** analysenrein erhalten werden. **4c** wies laut HPLC nur eine Reinheit von ca. 88-90% auf.

Schema 2-31:R = **a**) H**b**) 9-Methyl**c**) 11-Methyl

2.4 Synthese der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione als potentielle Edukte neuer heterozyklischer Systeme

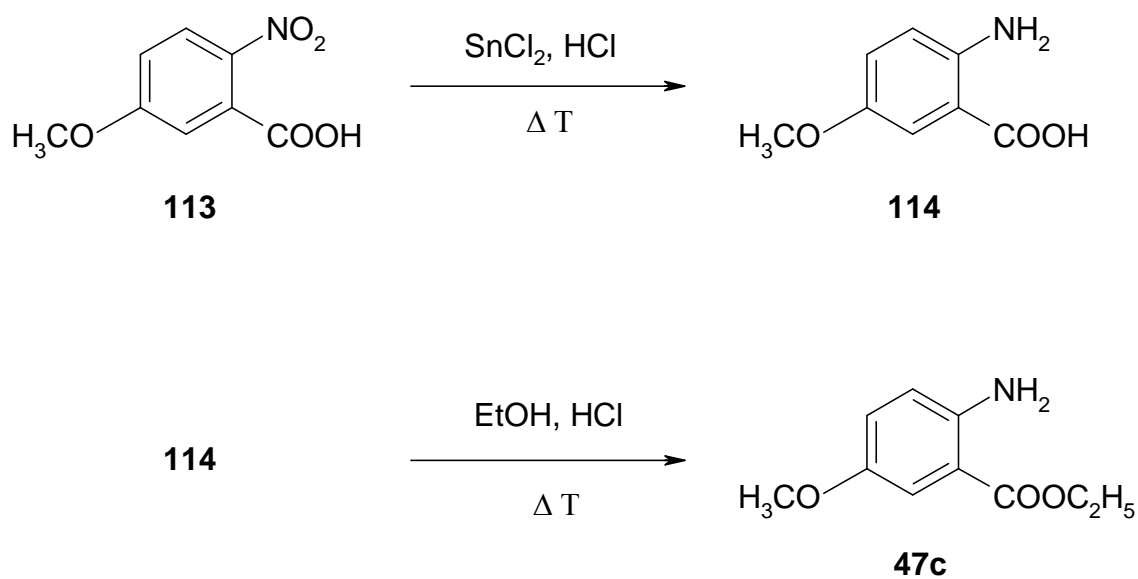
2.4.1 Synthese der Edukte für die Ringschluss-Versuche

Neben **14a** wurden als Edukte für weitere Ringschluss-Versuche das in Position 7 unsubstituierte 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14b**) sowie das 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14c**) hergestellt.

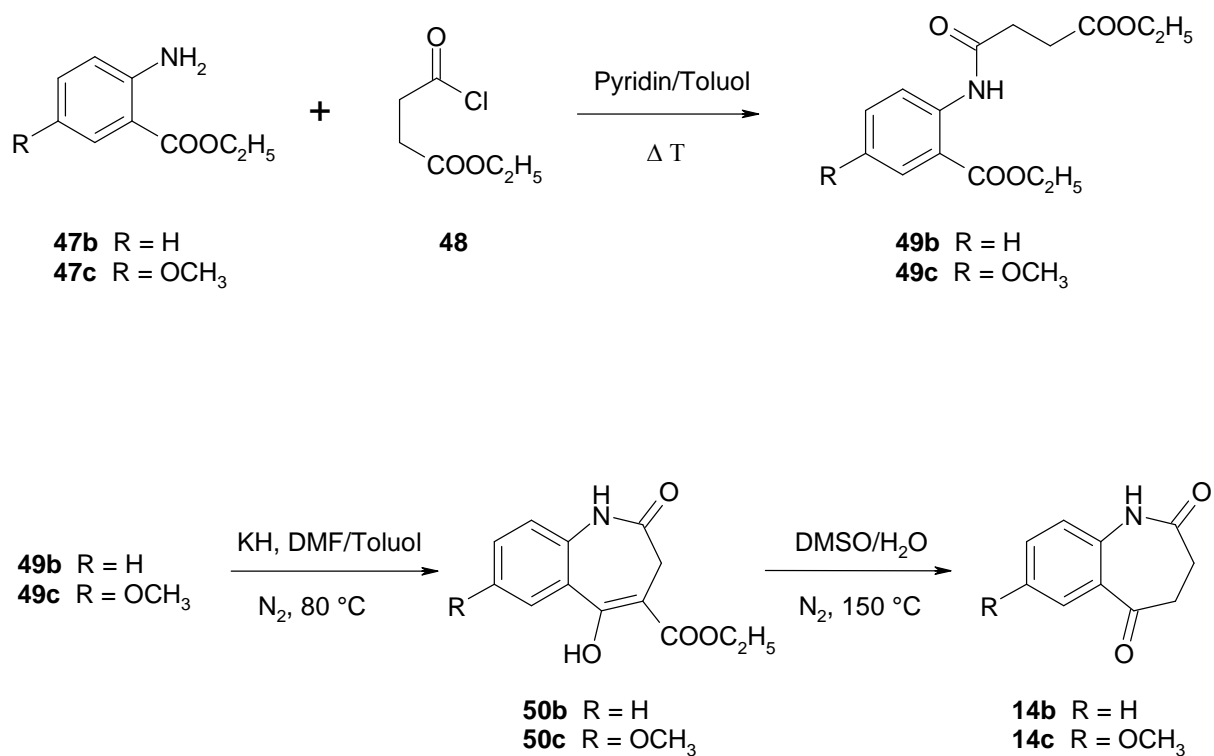


14b R = H
14c R = OCH₃

Die Darstellung von **14b** und **14c** erfolgte analog zur Darstellung von **14a** (vergleiche Schemata 2-1 bis 2-3). Für die Synthese von **14c** wurde zunächst nach der Synthesevorschrift von Smith et al.¹¹³ ausgehend von 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (**113**) eine Reduktion der Nitrogruppe mittels Zinn(II)chlorid und Salzsäure durchgeführt. Die so erhaltene 2-Amino-5-methoxybenzoesäure (**114**) wurde anschließend nach der von Schultz¹⁶ beschriebenen Methode durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die ethanolische Lösung zu 2-Amino-5-methoxybenzoesäureethylester (**47c**) verestert (Schema 2-32).

Schema 2-32:

Die Verbindungen **47b** und **47c** konnten nun nach der von Kunick et al.⁷⁴ entwickelten und von Möllenbeck¹⁵ veröffentlichten Methode weiter umgesetzt werden (vergleiche Schemata 2-1 bis 2-3). Der Weg zu den entsprechenden 1-Benzazepindionen **14b** und **14c** ist im folgenden Schema 2-33 noch einmal kurz skizziert.

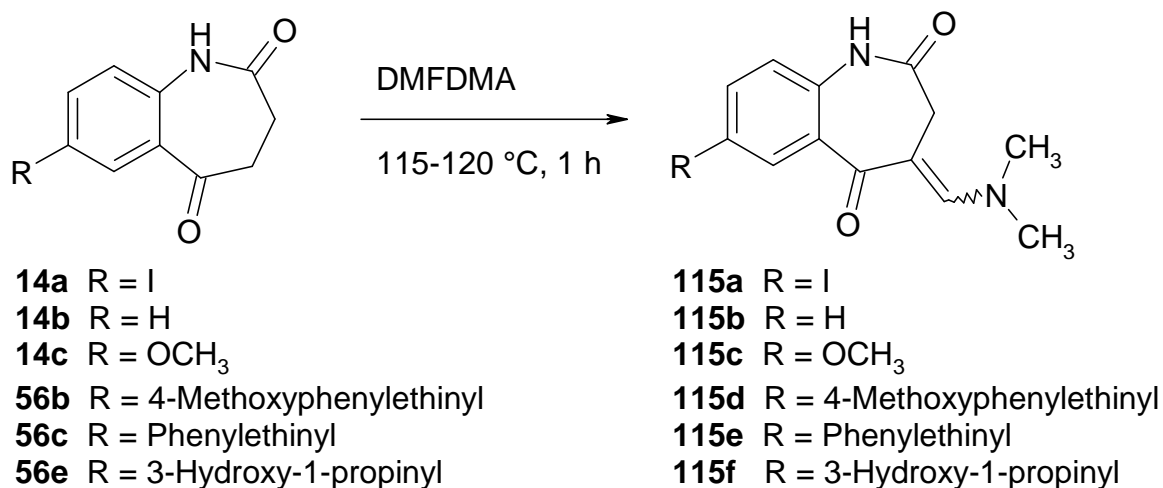
Schema 2-33:

Die Umsetzung von **47b** bzw. **47c** mit Bernsteinsäureethylesterchlorid (**48**) führt zu den Amiden **49b** und **49c**. Diese gehen unter Zusatz von Kaliumhydrid eine Dieckmann-Kondensation zu **50b** bzw. **50c** ein. Eine nachfolgende Dealkoxycarbonylierung liefert die Verbindungen **14b** bzw. **14c**.

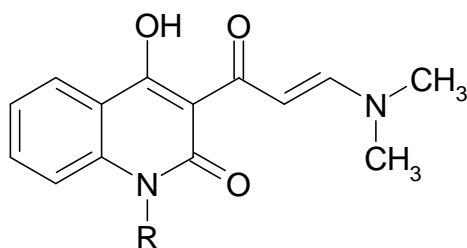
2.4.2 Synthese von in 7-Position substituierten 4-[(Dimethylamino)-methylen]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen

Als Ausgangsverbindungen für die Synthese der Enaminone **115a-f** wurden die Verbindungen **14a-c** sowie **56b**, **56c** und **56e** ausgewählt. Diese Substanzen wurden nach der Synthesevorschrift von Chen und Gilman¹¹⁴ durch einstündiges Erhitzen in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) bei 115-120 °C zu den entsprechenden Enaminonen **115a-f** umgesetzt (Schema 2-34).

Schema 2-34:

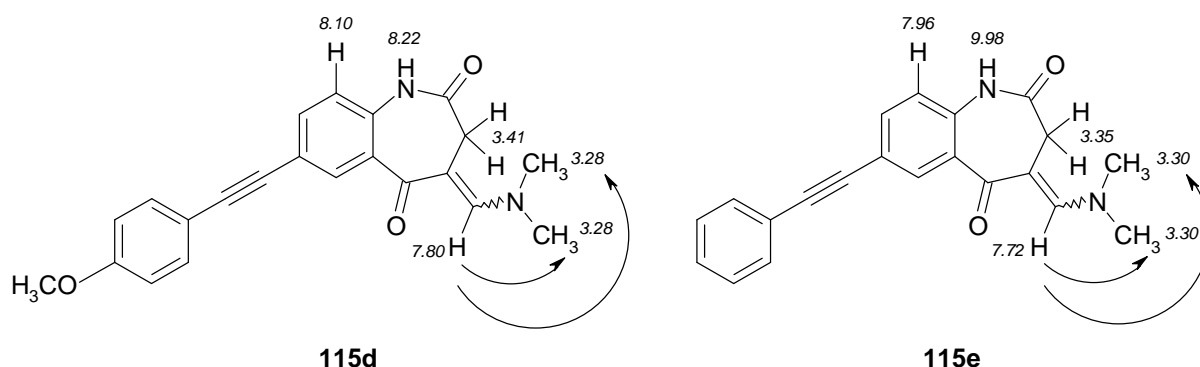


Ob die Enaminone **115** als *E*- oder *Z*-Diastereomere vorliegen, ist noch nicht endgültig geklärt. Obwohl die Enaminone im Rahmen dieser Arbeit als Zwischenstufen für die Darstellung von *d*-anellierten 1-Benzazepin-2-onen synthetisiert wurden, sind sie auch als Verbindungen mit potentieller biologischer Aktivität von Interesse. Abass und Mostafa berichteten über eine gewisse Aktivität der Enaminone **116** gegen die Larvenstadien von Pärchenegeln, die Bilharziose verursachen. Außerdem weisen diese Verbindungen auch Aktivität gegen Wasserschnecken auf, die als Zwischenwirte der genannten Parasiten fungieren.¹¹⁵

**116**

Die Autoren berichteten weiterhin über das Vorliegen der *E*-Form bei den von ihnen synthetisierten Enaminonen **116**, die sie anhand der Kopplungskonstanten im ^1H -NMR identifizierten. Dieses war möglich, da die Enaminone auf beiden Seiten der Doppelbindung je ein Proton aufwiesen. Sie fanden eine Kopplungskonstante von $J = 13\text{--}16$ Hz für die olefinischen Protonen, was auf das Vorliegen der *E*-Form hindeutet. Läge die *Z*-Form vor, so würde man eine Kopplungskonstante im Bereich von $J = 6\text{--}14$ Hz erwarten. Eine Identifizierung der in dieser Arbeit synthetisierten Enaminone anhand der Kopplungskonstanten war nicht möglich, da auf einer Seite der Doppelbindung kein Proton vorhanden ist. Zur Strukturaufklärung wurden von den Verbindungen **115d** und **115e** NOE-Spektren in Chloroform aufgenommen. Bei Verbindung **115e** wurden aus Löslichkeitsgründen wenige Tropfen $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$ hinzugefügt. Eine Aufnahme in reinem $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$ war ungünstig, da man hier im ^1H -NMR das Zusammenfallen der Signale für die CH_3 -Gruppen der Dimethylamino-Gruppe und der CH_2 -Gruppe des Azepinringes beobachten kann. In Abbildung 2-4 sind die Ergebnisse der NOE-Untersuchungen dargestellt.

Abbildung 2-4: Darstellung der NOE-Ergebnisse anhand der Strukturformeln der Verbindungen **115d** und **115e** (kursiv gedruckte Zahlen geben die chemische Verschiebung der jeweiligen Protonen in ppm bezogen auf TMS als internen Standard an)



Die Auswertung der NOE-Spektren lieferte weder bei **115d** noch bei **115e** eindeutige Strukturzuweisungen. Bei Einstrahlung auf das Proton der =CH- Gruppe der Enaminon-Struktur kam es jeweils zu einer Signalverstärkung der magnetisch äquivalenten Protonen der CH₃-Gruppen der Dimethylamino-Funktion. Eine Signalverstärkung der CH₂-Gruppe der azepinischen Protonen war nicht erkennbar. Es sollte außerdem auf die Protonen der CH₂-Gruppe eingestrahlt werden, was sich aufgrund der relativ ähnlichen chemischen Verschiebungen der CH₂-Gruppe und der CH₃-Gruppen der Dimethylamino-Funktion jedoch als schwierig erwies. Man konnte hierbei eine Signalverstärkung des Protons der =CH- Gruppe der Enaminon-Struktur feststellen, wobei allerdings nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch teilweise auf die CH₃-Gruppe der Dimethylamino-Funktion eingestrahlt wurde. Dieses NOE-Ergebnis ist daher für die eindeutige Auswertung fragwürdig. Bei der Einstrahlung auf die CH₂-Gruppe konnte man außerdem das Phänomen des Sättigungstransfers beobachten. Ein Sättigungstransfer kann bei NOE-Experimenten beobachtet werden, wenn ein Proton an einem dynamischen Austauschgleichgewicht beteiligt ist und die longitudinale Relaxationszeitkonstante T₁ im Vergleich zur Reaktionsgeschwindigkeitskonstante des Austauschprozesses ausreichend groß ist. In diesem Fall transferiert das Proton, auf das eingestrahlt wurde, die Sättigung auf den Austauschpartner und induziert dort ebenfalls einen NOE-Effekt.¹¹⁶ In den NOE-Spektren der Verbindungen **115d** und **115e** ist dieses Phänomen erkennbar beim Lactam-Stickstoff. Strahlt man auf die CH₂-Gruppe ein, so wird auch das

Wassersignal des DMSO mit gesättigt. Die OH-Protonen stehen im Austausch mit dem NH-Proton und rufen auf diese Weise einen NOE-Effekt am Proton in Position 9 hervor. Dieses Ergebnis ist für die Strukturaufklärung allerdings irrelevant. Weitere Protonen, auf die eingestrahlt wurde, waren die magnetisch äquivalenten Protonen der Dimethylamino-Funktion. Auch hier ist nicht auszuschließen, dass auch teilweise auf die CH₂-Gruppe eingestrahlt wurde. Es kam zu einer Signalverstärkung des =CH-Protons der Enaminon-Struktur. Für eine eindeutige Auswertung ist dieses Ergebnis ebenfalls nicht geeignet. Bei Einstrahlung auf das Proton der Enaminon- =CH-Gruppe kommt es nicht zu einem NOE des CH₂-Signals. Obwohl das Fehlen von NOEs keinen Strukturbeweis liefert, passt diese Beobachtung zu der von Abass und Mostafa identifizierten *E*-Konfiguration der Enaminone **116**.

Für das Vorliegen der *E*-Konfiguration bei den Verbindungen **115** spricht auch deren etwas höhere thermodynamische Stabilität im Vergleich zu den *Z*-Isomeren. Entsprechende Berechnungen für **115d** und **115e** wurden von Dr. Lutz Preu (Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig) mit dem Programm HyperChem (Release 7.03, Hypercube, Inc., Gainesville, Florida) durchgeführt (Bedingungen: Kraftfeld MM+ (Optionen: Bond dipoles, Cutoffs: none); Polak-Ribiere-Algorithmus; Abbruchkriterium: RMS-gradient < 0.1 kcal/(Å·mol)). Bei beiden Verbindungen wurden jeweils die energieärmsten Formen der *E*- und *Z*-Diastereomere berechnet. Bei Verbindung **115d** sind die Energieinhalte bei 36.64 kcal/mol für die *Z*-Form und bei 34.43 kcal/mol für die *E*-Form. Bei Verbindung **115e** betragen die Energieinhalte der *Z*-Form 32.44 kcal/mol und bei der *E*-Form 30.20 kcal/mol. Aus diesen Berechnungen wird deutlich, dass bei beiden Verbindungen im direkten Vergleich der entsprechenden Diastereomere jeweils die *E*-Formen energetisch günstiger sind. Zwar ist dieses kein Beweis für das Vorliegen der *E*-Formen, aber tendenziell deuten auch diese Berechnungen auf das Vorliegen der *E*-Formen bei den synthetisierten in 7-Position substituierten 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen hin.

Es wurde versucht, mit den erzeugten Kristallen eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen. Dieses war jedoch aufgrund der ungeeigneten Kristallgeometrien nicht möglich.

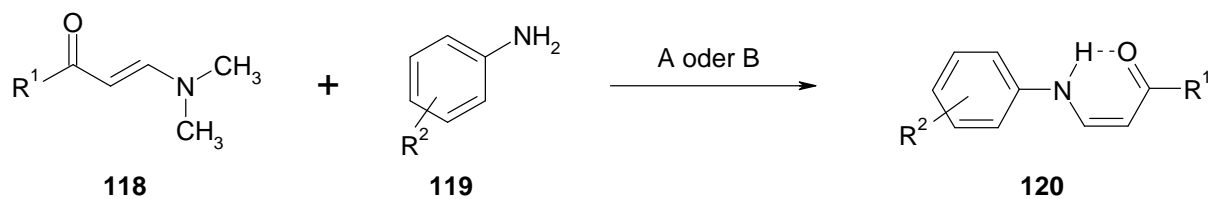
2.4.3 Darstellung der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione

Die in Kapitel 2.4.2 beschriebenen Enaminone **115a-f** sollten zu 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen **117**, **11** und **13** mit verschiedenen Substituenten am Anilinring umgesetzt werden.

In der Literatur werden verschiedene Reaktionsmöglichkeiten von Dimethylaminomethyliden-Verbindungen beschrieben. Sie werden mit Substanzen mit freien Aminogruppen zu den entsprechenden Enaminonen umgesetzt, die statt der beiden Methylgruppen am Stickstoff, die z. B. bei den Verbindungen **115a-f** vorhanden sind, andere Substituenten tragen. Es berichteten Al-Saleh et al. über die erfolgreiche Synthese von Dimethylaminomethyliden-Enaminonen **118** mit Anilinen **119** in Ethanol oder DMF unter Rückfluss zu den Anilinderivaten **120** (Schema 2-35).¹¹⁷ Hierbei kommt es zur Addition des Anilins unter gleichzeitiger Eliminierung der Dimethylaminogruppe. Die ausschließliche Bildung der *cis*-Produkte konnten die Autoren anhand der Kopplungskonstante von $J = 7$ Hz für das Dublett der olefinischen Protonen belegen, da *cis*-Derivate typischerweise eine Kopplungskonstante zwischen $J = 6$ -14 Hz haben. Entsprechende *trans*-Derivate zeigen normalerweise Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen zwischen 11 und 18 Hz.¹¹⁸

Auch Dutta et al. konnten eine Umsetzung von Dimethylaminomethyliden-Enaminonen mit einer Struktur wie **118** erzielen, indem sie diese mit am Arylring substituierten Anilinderivaten **119** in Eisessig bei Raumtemperatur zur Reaktion brachten (Schema 2-35). Sie konnten ebenfalls die Bildung der *cis*- bzw. *Z*-Formen anhand der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen im ¹H-NMR belegen, wobei sie Kopplungskonstanten von $J = 7.6$ -7.8 Hz beobachteten.¹¹⁹

Schema 2-35: Synthese von Anilinderivaten aus Enaminonen nach Al-Saleh et al.¹¹⁷ (A) bzw. Dutta et al.¹¹⁹ (B)



A: Ethanol bzw. DMF, Rückfluss¹¹⁷

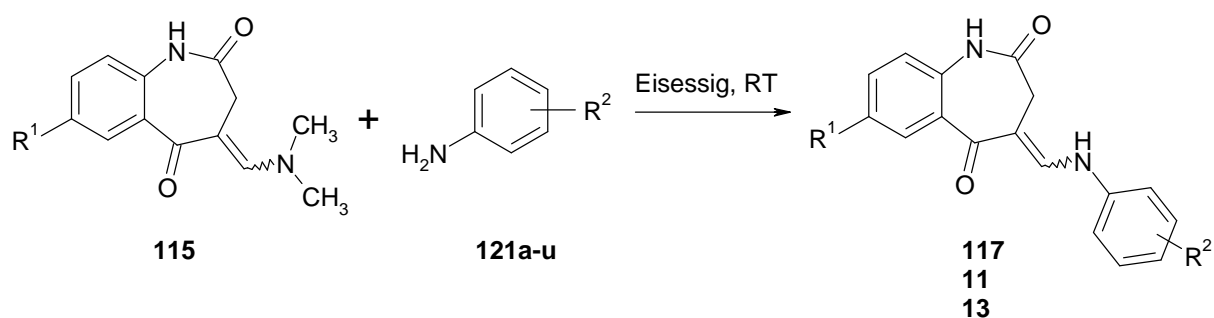
B: Eisessig, Raumtemperatur¹¹⁹

Die Erschließung der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione **117**, **11** und **13**, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden sollte, wurde nach der Synthesevorschrift von Dutta et al. ausgeführt (Schema 2-36). Es wurden die Aniline **121a-u** eingesetzt (Tabelle 2-2).

Tab. 2-2: Für die Synthesen der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione eingesetzte Aniline

121	R ²
a	2-OCH ₃
b	2-Cl
c	4-NO ₂
d	4-CF ₃
e	2-CH ₃
f	4-CH ₃
g	2-Br
h	3,5-di-Cl
i	4-I
j	2-COOH-4-I
k	H
l	2-COOC ₂ H ₅
m	4-C ₂ H ₅
n	4-OC ₂ H ₅
o	4-OH
p	3-OH
q	2-OH
r	2-CH ₂ OH
s	4-OCH ₃
t	4-Br
u	3-OCH ₃

Schema 2-36: Allgemeines Schema zur Synthese der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione



Die Umsetzungen der Verbindungen **115a-f** mit den verschiedenen Anilinen **121** lieferten die in Tabelle 2-3 dargestellten Verbindungen **117**, **11** und **13**.

Tab. 2-3: Synthetisierte Anilinobenzazepinon-Derivate (Teil 1)

117, 11 oder 13	R¹	R²	Reaktionsdauer [h]
117a	I	2-Cl	96
117b	I	4-CH ₃	7
117c	I	2-OCH ₃	6.5
117d	I	3,5-di-Cl	46
117e	OCH ₃	3,5-di-Cl	67
11a	H	2-OCH ₃	5
11b	H	2-Cl	30.5
11c	H	4-NO ₂	79
11d	H	4-CF ₃	23
11e	H	2-CH ₃	23
11f	H	4-CH ₃	23.5
11g	H	2-Br	48
11h	H	3,5-di-Cl	48
11i	H	4-I	24
11j	H	2-COOH-4-I	60
11k	H	H	21

Tab. 2-3: Synthetisierte Anilinobenzazepinon-Derivate (Teil 2)

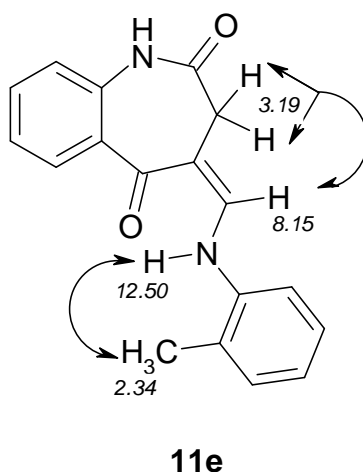
117, 11 oder 13	R ¹	R ²	Reaktionsdauer [h]
11l	H	2-COOC ₂ H ₅	60
11m	H	4-C ₂ H ₅	21
11n	H	4-OC ₂ H ₅	21
11o	H	4-OH	24
11p	H	3-OH	24
11q	H	2-OH	24
11r	H	2-CH ₂ OH	48
11s	H	4-OCH ₃	19
11t	H	4-Br	22
11u	H	3-OCH ₃	6
13a	4-Methoxy-phenylethynyl	3,5-di-Cl	95
13b	Phenylethynyl	2-Cl	69
13c	Phenylethynyl	4-CH ₃	69
13d	Phenylethynyl	2-OCH ₃	69
13e	Phenylethynyl	3,5-di-Cl	69
13f	3-Hydroxy-1-propinyl	3,5-di-Cl	94

Bevor die Synthese der Verbindungen **13b-e** nach obigem Schema 2-36 erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde zunächst ein anderer Syntheseweg ausprobiert. Hierbei wurden die Verbindungen **117a-d** als Edukte für eine Sonogashira-Reaktion ausgewählt und mit Phenylacetylen unter Sonogashira-Bedingungen (vergleiche Schema 2-7) gekuppelt. Die Reaktionen konnten nicht optimal per dünnschicht-chromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt werden, da **117a-d** und **13b-e** mit verschiedenen Fließmittelgemischen jeweils fast gleiche R_F-Werte aufweisen. Aufgrund von früheren Erfahrungswerten über die Umsetzungsgeschwindigkeiten bei Sonogashira-Reaktionen wurden die Versuche nach ca. 1 bis 2 Stunden abgebrochen und die Ansätze säulenchromatographisch aufgearbeitet. Anhand der ¹H-NMR-Spektren stellte sich allerdings heraus, dass die isolierten Produkte noch teilweise die Edukte **117a-d** enthielten, also keine komplette Umsetzung erzielt

werden konnte. Daher wurde die Herstellung von **13b-e** über den Syntheseweg nach Schema 2-36 durchgeführt, wofür jedoch sehr lange Reaktionszeiten benötigt wurden.

Anhand der NMR-Spektren konnte festgestellt werden, dass bei den am Anilinring in 2-Position substituierten Verbindungen jeweils nur ein Diastereomer entsteht. Bei den in 3-Position, 4-Position und disubstituierten Produkten bildet sich ein Gemisch der *E*- und *Z*-Diastereomere, was man anhand des doppelten Signalsatzes in den NMR-Spektren erkennen kann. Eine Ausnahme stellt hierbei Verbindung **11j** dar, die zwar in *ortho*- und *para*-Position disubstituiert ist, aber als *Z*-Isomer vorliegt. Durch die Aufnahme eines NOE-Spektrums von **11e** in DMSO (Abbildung 2-5) konnte bewiesen werden, dass bei den am Anilinring in 2-Position substituierten Verbindungen jeweils das *Z*-Diastereomer entsteht, was den in der Literatur beobachteten Verhältnissen bei ähnlichen Verbindungen entspricht.^{117, 119}

Abbildung 2-5: Beobachtete Nuclear Overhauser-Effekte bei Verbindung **11e**
(kursiv gedruckte Zahlen geben die chemische Verschiebung der jeweiligen Protonen in ppm bezogen auf TMS als internen Standard an)

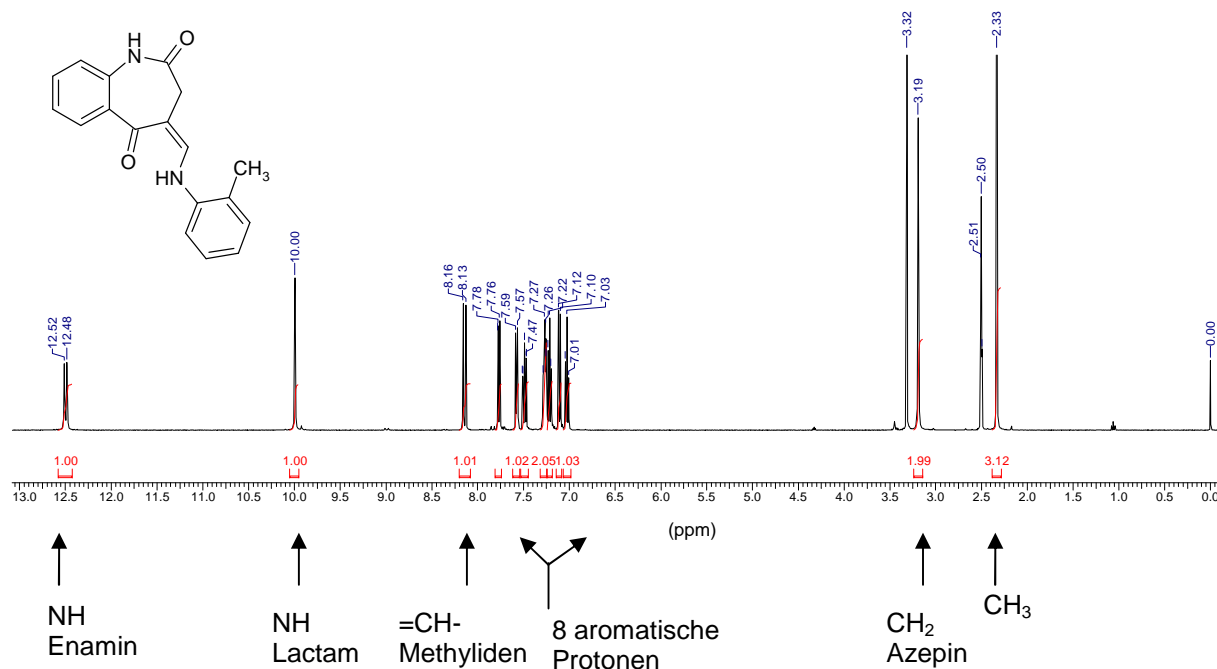


Durch Einstrahlung auf die Protonen der azepinischen CH₂-Gruppe kommt es zur Verstärkung des Signals des Protons der =CH-Gruppe der Enaminon-Struktur, was einen Rückschluss auf das Vorliegen der *Z*-Konfiguration erlaubt. Im Gegenzug kommt es bei Einstrahlung auf die =CH-Gruppe der Enaminon-Struktur zur Signalverstärkung der Protonen der azepinischen CH₂-Gruppe und eines

aromatischen Protons, das zwar nicht eindeutig zugeordnet werden kann, aber vermutlich ein Proton des Anilinringes ist. Bei Einstrahlung auf das Proton am Stickstoff der Enaminon-Struktur kommt es zur Signalverstärkung der CH₃-Gruppe. Strahlt man auf die CH₃-Gruppe ein, so kommt es zu einem NOE-Effekt mit dem Proton am Stickstoff der Enaminon-Struktur und mit einem aromatischen Proton, das vermutlich am Anilinring benachbart zur CH₃-Gruppe angeordnet ist. Das *Z*-konfigurierte Molekül ist durch die Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylfunktion am Azepinring und des Protons des sekundären Amins der Enaminon-Struktur stabilisiert.

Die Zuordnung der einzelnen Signale zur *E*- bzw. *Z*-Form bei Vorliegen eines doppelten Signalsatzes im NMR gelang durch Vergleich mit den Spektren, bei denen nur das *Z*-Diastereomer vorliegt. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 2-6 zunächst das ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **11e** dargestellt, bei dem das Vorliegen der *Z*-Form nachgewiesen wurde.

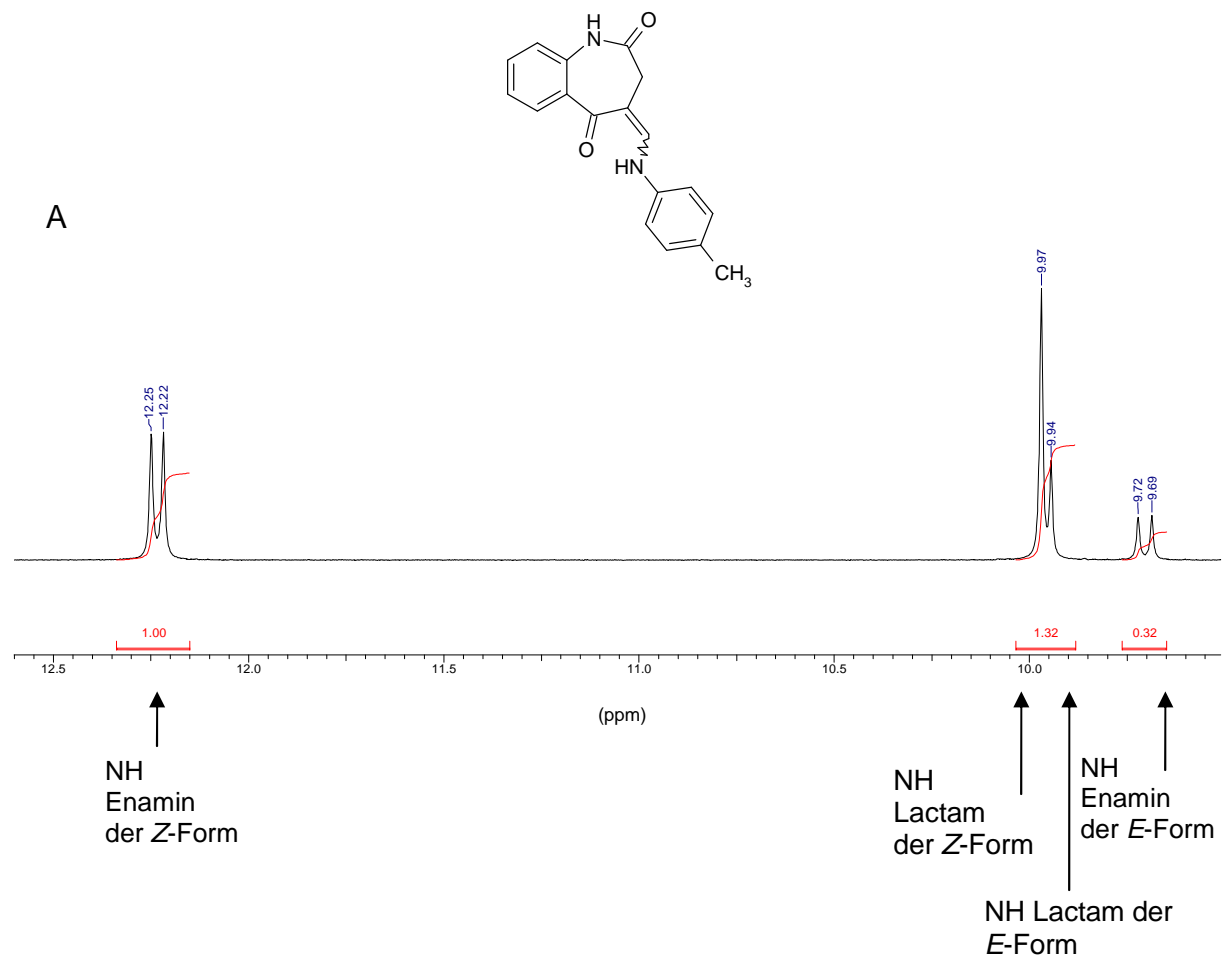
Abbildung 2-6: ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]-DMSO, 400 MHz) von Verbindung **11e**

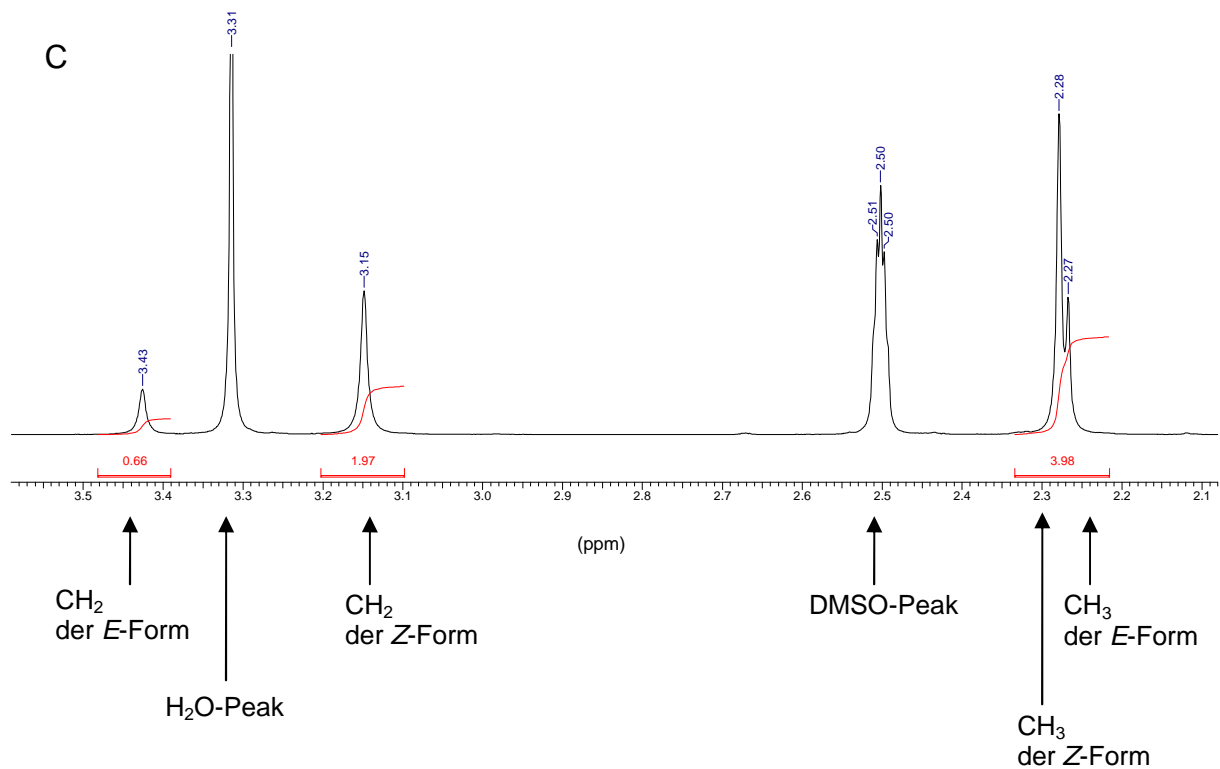
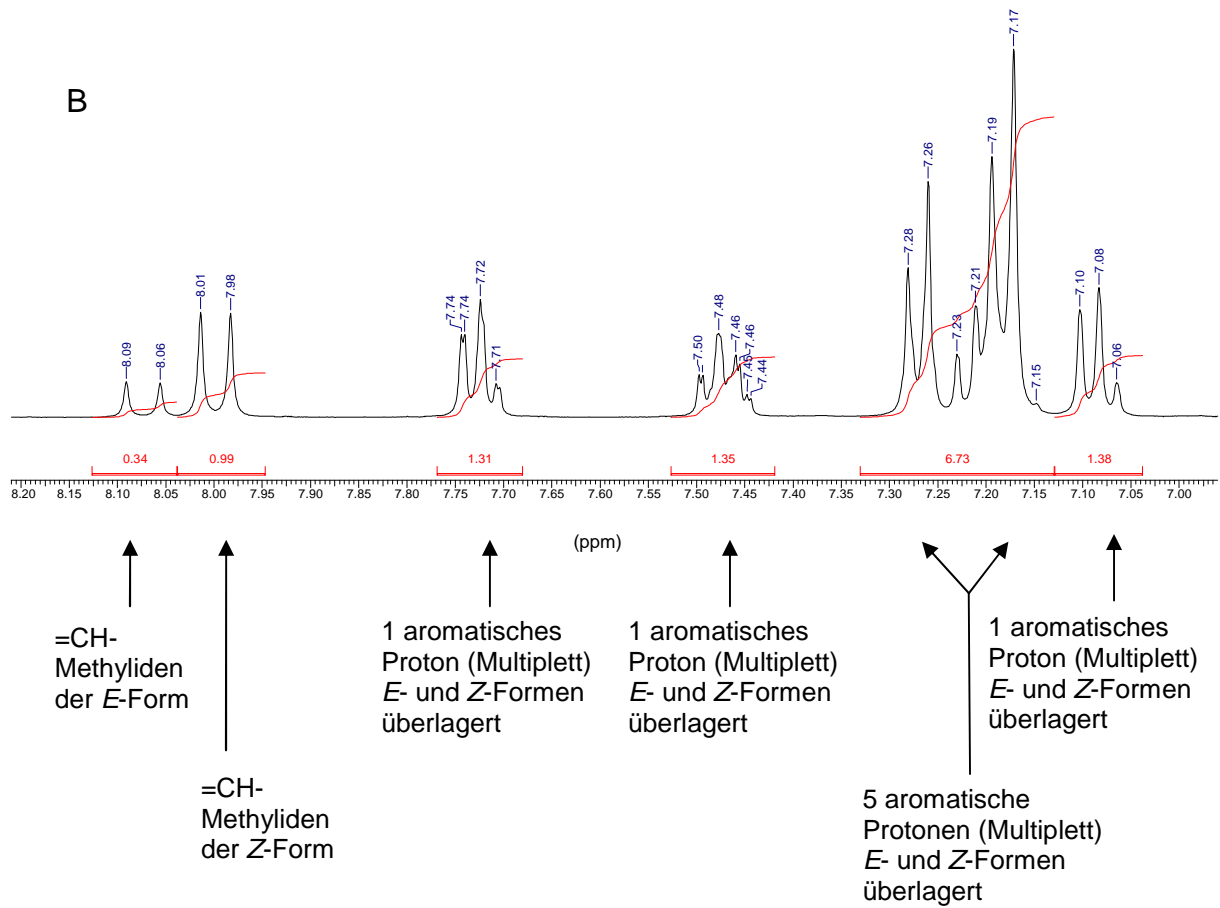


Vergleicht man das Spektrum aus Abbildung 2-6 mit dem ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **11f** aus Abbildung 2-7, so fällt zunächst auf, dass ein doppelter Signalsatz vorliegt. Hierbei lassen sich die einzelnen Signale für die *E*- und *Z*-Formen bis auf die der Multipletts eindeutig zuordnen. In der Abbildung 2-7 sind zur

leichteren Auswertung untereinander jeweils die Ausschnitte A bis C aus dem ^1H -NMR-Spektrum dargestellt.

Abbildung 2-7: Ausschnitte A bis C aus dem ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) von Verbindung **11f**





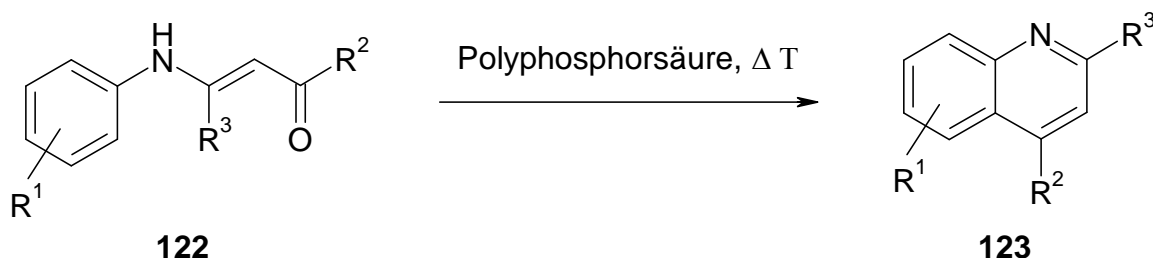
Es war auffällig, dass bei allen Spektren mit Vorliegen beider Diastereomere die *Z*-Form überwiegt. Bei 13 Verbindungen lag das Verhältnis von *E*- zu *Z*-Form laut NMR bei 3:7, bei drei Verbindungen bei 2:8, bei zwei Verbindungen bei 1:4 und bei je einer bei 1:2 bzw. 3:4.

2.4.4 Versuche zur Darstellung von 7,9-Dihydro-8*H*-chino[3,4-*d*][1]benzazepin-8-onen

Die in Kapitel 2.4.3 dargestellten 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione sollten schließlich zu den 7,9-Dihydro-8*H*-chino[3,4-*d*][1]benzazepin-8-onen **12** als Endverbindungen umgesetzt werden. Auch von diesen Verbindungen sollten Alkinylderivate dargestellt werden, die über die Verbindungen **13a-f** erschlossen werden sollten.

In der Literatur häufig beschriebene Reaktionen von Enaminonen sind Ringschlussreaktionen. So berichten Van Tinh et al.¹²⁰, Si et al.¹²¹, Gogte et al.¹²², Hall und Walker¹²³, Soufyane et al.¹²⁴ und Wolfbeis¹²⁵ über den Ringschluss von Enaminonen **122**, die am Stickstoff einen Arylsubstituenten tragen, durch Erhitzen der Verbindungen in Polyphosphorsäure, wobei das entsprechende ringgeschlossene Produkt **123** entsteht (Schema 2-37). Verbindungen des Typs **122** mit einem für elektrophile Substitutionsreaktionen aktivierenden Rest R^1 in *para*-Position zur gewünschten Zyklisierungsstelle können besonders leicht ringgeschlossen werden.¹²⁵

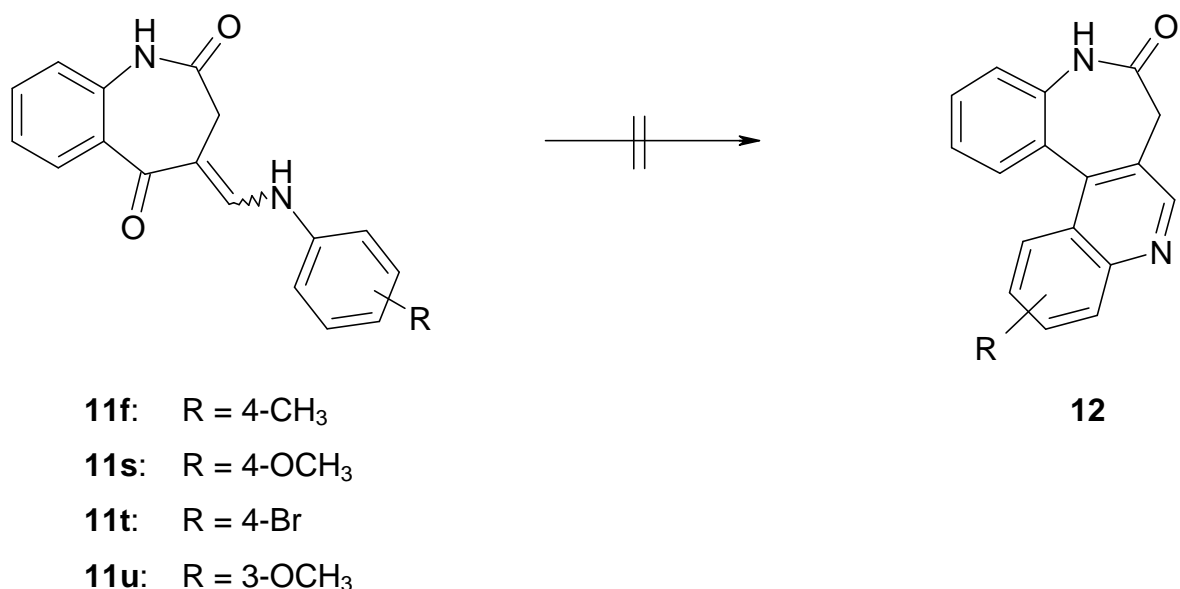
Schema 2-37: Allgemeines Schema zu in der Literatur beschriebenen Ringschlussreaktionen von Enaminonen in Polyphosphorsäure



Hall und Walker konnten außerdem durch Erhitzen in anderen organischen Säuren wie Ameisensäure, Milchsäure oder Oxalsäure den gewünschten Ringschluss erreichen.¹²³ Der Nachteil von Polyphosphorsäure ist ihre hohe Viskosität, so dass das Rühren bei niedrigeren Temperaturen so gut wie unmöglich ist und sich organische Verbindungen teilweise schlecht darin lösen. Auch bei höheren Temperaturen ist die Handhabung von Polyphosphorsäure relativ schwierig und die häufig stattfindende Hydrolyse bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze erschwert die Arbeit. Eine Alternative zur Polyphosphorsäure stellten Eaton et al. mit einem Gemisch aus Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure (Verhältnis 1:10) vor.¹²⁶ Diese Flüssigkeit ist leicht zu handhaben und stellt ein gutes Lösemittel für viele organische Substanzen dar.

Mit den vier Verbindungen **11f** und **11s-u** wurde in Anlehnung an die Synthesvorschrift aus Schema 2-37 mit verschiedenen Lösemitteln bei verschiedenen Temperaturen und auch in der Mikrowelle der gewünschte Ringschluss zu den Verbindungen **12** versucht (Schema 2-38).

Schema 2-38:



Allerdings konnte bei keiner Methode das gewünschte Produkt isoliert werden. Die unterschiedlichen Methoden führten zu den in Tabelle 2-4 aufgelisteten Ergebnissen:

Tab. 2-4: Ergebnisse der Ringschlussversuche mit den 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen

Edukt	Lösemittel	Temperatur	Reaktionszeit	Edukt im Reaktionsgemisch nachweisbar	Produkte gemäß DC-Kontrolle
11s	Polyphosphorsäure 85%	110-120 °C → 160 °C	22,5 h	Nein	2
11s	Methansulfonsäure/ Phosphorpentoxid (10:1)	RT → 70-100 °C	4 d	Ja	3
11s	Wasser/Eisessig (15:1)	180 °C Mikrowelle	5 min	Ja	4
11s	Wasser	180 °C Mikrowelle	7 min	Nein	1
11s	konz. Schwefelsäure	RT	8 h	Nein	1
11f	Wasser	180 °C Mikrowelle	8 min	Nein	3
11f	Methansulfonsäure/ Phosphorpentoxid (10:1)	60 °C → 100 °C Mikrowelle	1 h 10 min	Ja	3
11f	Polyphosphorsäure 85%	180 °C Mikrowelle	5 min	Nein	7
11f	konz. Schwefelsäure	50 °C Mikrowelle	5 min	Nein	4
11t	Wasser	170-180 °C Mikrowelle	28 min	Nein	4
11u	Methansulfonsäure/ Phosphorpentoxid (10:1)	RT → 80 °C	6 d	Ja	3
11u	Polyphosphorsäure 85%	140 °C	6 d	Ja	6

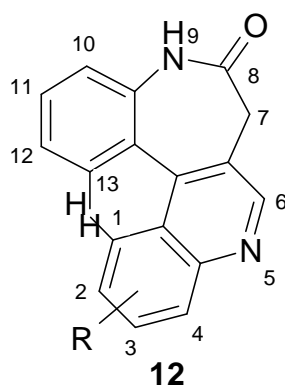
Bei folgenden Reaktionsansätzen kam es zur Zersetzung unter Entstehung des Dions **14b**: **11s** in Wasser/Eisessig (15:1) in der Mikrowelle, **11s** in Wasser in der Mikrowelle, **11f** in Wasser in der Mikrowelle, **11t** in Wasser in der Mikrowelle.

Der Tabelle 2-4 kann man entnehmen, dass es häufig zu Produktgemischen kam, die aufgrund teilweise sehr ähnlicher R_f -Werte der entstehenden Produkte nicht weiter säulenchromatographisch aufgetrennt werden konnten.

Obwohl die zur Synthese ausgewählten Substanzen **11f** und **11s-u** elektronenschiebende Substituenten am Anilinring besitzen, konnte kein Ringschluss erzielt werden. Auch unter den von Wolfbeis beschriebenen Bedingungen¹²⁵, bei denen die Ringschluss-Reaktion erfolgreich in Polyphosphorsäure bei 130 °C mit einem in *para*-Position zur Zyklisierungsstelle donorsubstituierten Edukt durchgeführt wird, führte die Umsetzung nicht zu dem gewünschten Produkt.

Vermutlich ist ein Ringschluss zu den gewünschten Verbindungen **12** aufgrund der sterischen Verhältnisse des zu erwartenden entstehenden Ringsystems nicht bzw. nur schwer möglich (Abbildung 2-8). Ursache dafür ist eine sterische Interaktion des Wasserstoffatoms C(13)-H am aromatischen Ring des Benzazepingerüstes mit dem Wasserstoffatom C(1)-H des anderen Arylrings, die zu einem hohen Energieinhalt der Strukturen führt. Dieser Sachverhalt konnte auch an 3D-Strukturmodellen nachvollzogen werden.

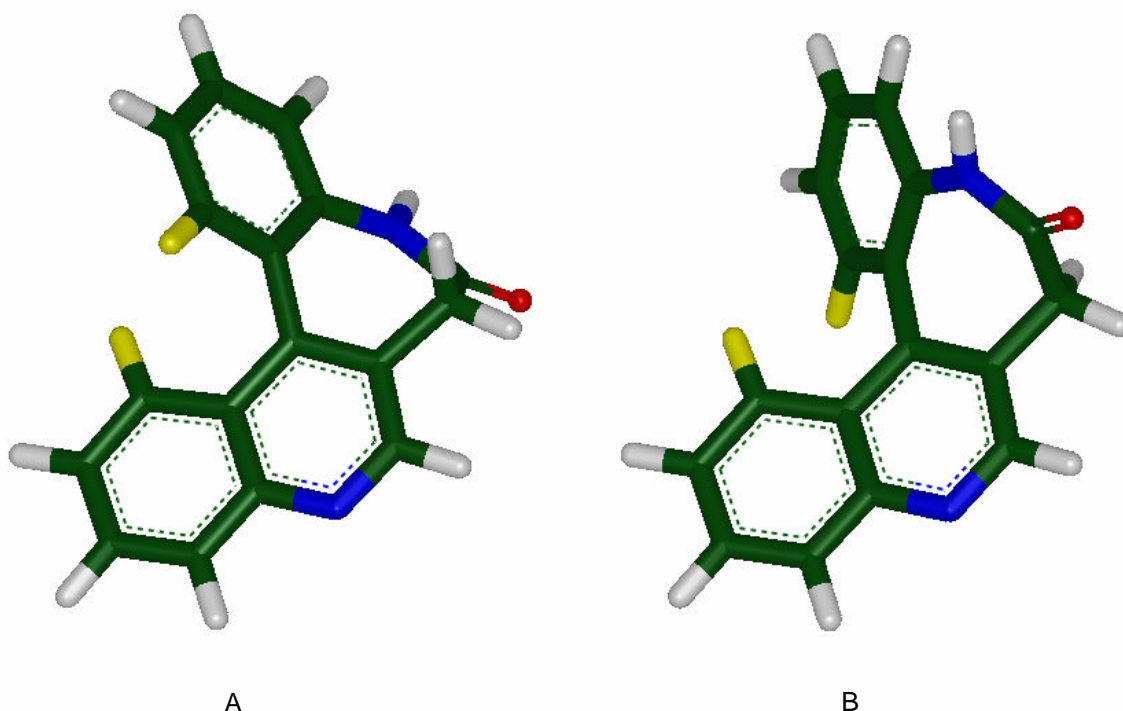
Abbildung 2-8: Sterische Hinderung bei den Verbindungen **12**



In Abbildung 2-9 sind die 3D-Strukturen der erwarteten ringgeschlossenen Produkte **12** (mit R = H) dargestellt, die als Ergebnis einer Konformationsanalyse (siehe Erläuterung zu Abbildung 2-9) erhalten wurden. Ein Wechsel von der einen in die

andere Konformation ist aufgrund der gelb markierten und sich sterisch hindernden Wasserstoffatome nicht möglich.

Abbildung 2-9: 3D-Strukturen A und B von Verbindung **12**



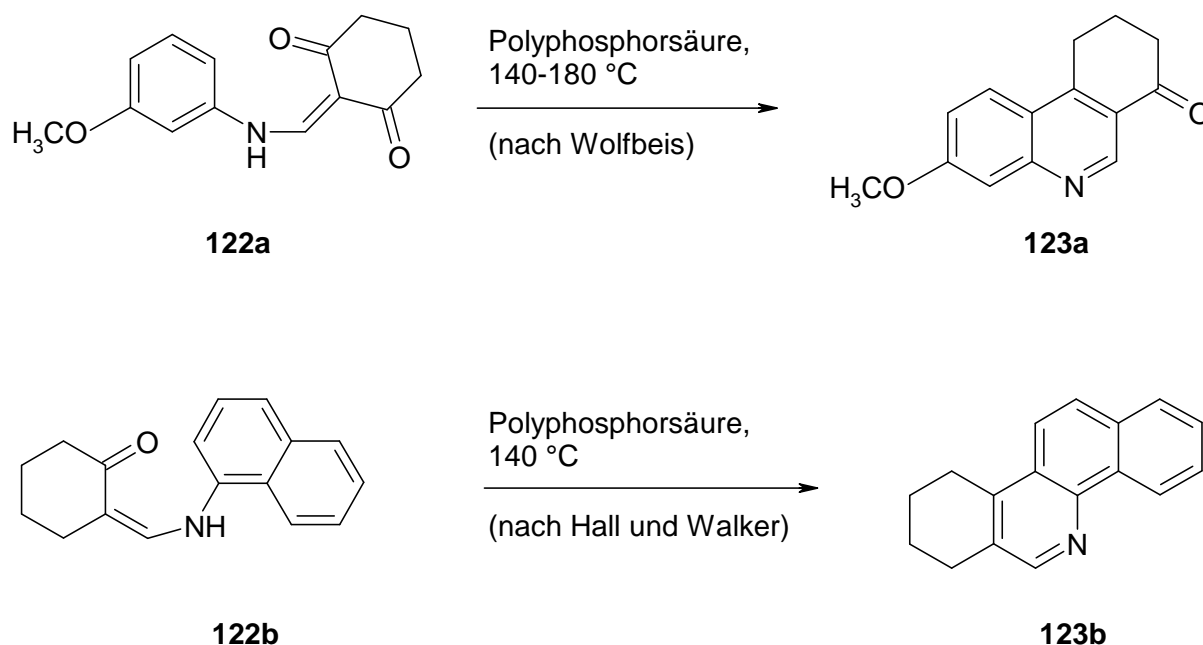
Das Kohlenstoffgerüst ist grün gehalten, Wasserstoffatome hellgrau, Stickstoffatome blau, Sauerstoffatome rot. Gelb sind die zwei sich sterisch hindernden Wasserstoffatome hervorgehoben.

Die Strukturen der beiden Konformere wurden von Markus Kossner (Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig) erzeugt. Hierzu wurden die Strukturen aus ISIS Draw zunächst ins MDL-Molfile-Format¹²⁷ exportiert. Aus diesen wurden mit CORINA¹²⁸ 3-dimensionale Strukturen errechnet und implizite Wasserstoffe angefügt. Nach Abspeichern als Tripos-Mol2 Datei¹²⁷ wurde mit OpenEye OMEGA2¹²⁹ eine fragmentbasierte, stochastische Konformationssuche durchgeführt.

Die in Abbildung 2-9 dargestellten Strukturen A und B sind Beispiele für enantiomere Konformationen einer Verbindung, die aufgrund eingeschränkter Rotationsmöglichkeit um die C-C-Einfachbindung zwischen den aromatischen Systemen (Benzolring und Chinolinring) helikale Chiralität aufweist. Ursache für die Hinderung der Rotation und der damit zusammenhängenden Inversion der Azepin-Teilstruktur

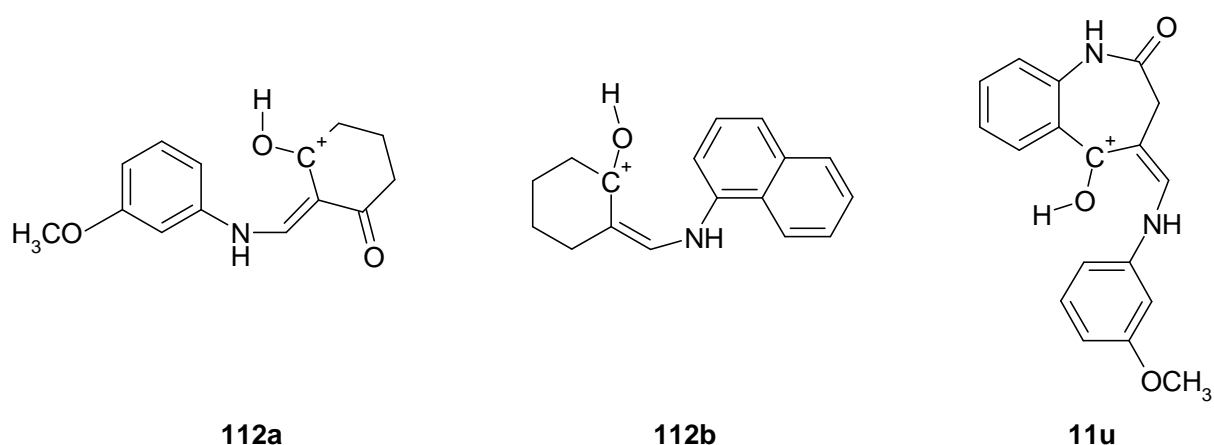
ist die sterische Wechselwirkung zwischen den gelb markierten Wasserstoffatomen. Die Energiebarriere für die Ringinversion wurde nicht ermittelt. Je nachdem, ob diese Barriere bei Raumtemperatur überwunden werden kann oder nicht, wären A und B als Konformere oder Enantiomere anzusehen. Dazu wurde von Markus Kossner (Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig) eine Molekülsimulation mit dem Programm MOE (Molecular Operating Environment)¹³⁰ durchgeführt, wobei sich herausstellte, dass die enantiomeren Konformationen bei Raumtemperatur (300 Kelvin) nicht ineinander überführbar sind, also als Enantiomere vorliegen würden. Ein Erklärungsansatz, warum die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen im Gegensatz zu den in der Literatur vorgestellten Substanzen nicht ringgeschlossen werden konnten, ist durch den Vergleich der Edukte möglich. Hierbei wurden die von Wolfbeis¹²⁵ und Hall und Walker¹²³ erfolgreich zum Ringschluss gebrachten Edukte mit den in dieser Arbeit hergestellten Edukten verglichen. In Schema 2-39 sind die laut Literatur erfolgreich durchgeführten Ringschlussreaktionen dargestellt. In Schema 2-38 wurde zum Vergleich der in dieser Arbeit beabsichtigte Ringschluss dargestellt.

Schema 2-39: Ringschlussreaktionen von Enaminonen nach Wolfbeis¹²⁵ und Hall und Walker¹²³



Vergleicht man die für eine Reaktion aktivierten protonierten Formen der Edukte (Abbildung 2-10), so fällt auf, dass die protonierte Form von **11u** aufgrund vorhandener Konjugation durch den Lactam-Stickstoff zusätzlich stabilisiert und deshalb weniger reaktiv ist.

Abbildung 2-10: Vergleich der für einen Ringschluss aktivierten protonierten Formen der Edukte



Um exakte Aussagen zum Zustandekommen der kovalenten Bindung machen zu können, wären quantenmechanische Berechnungen nötig.

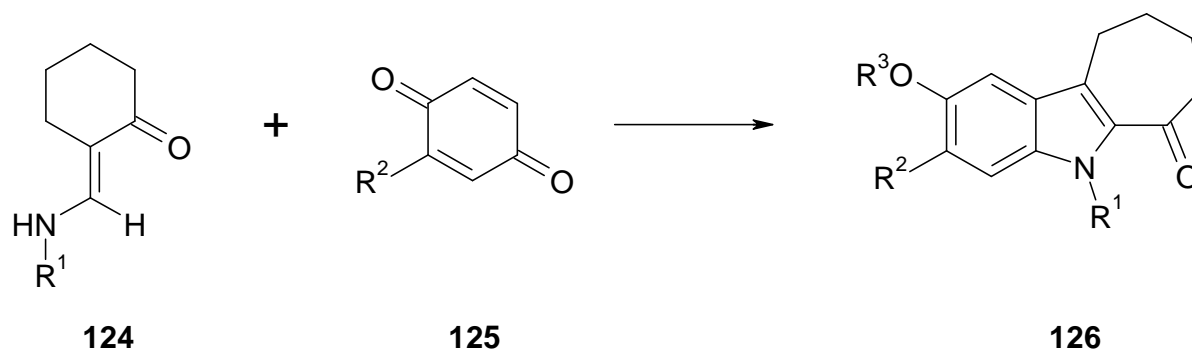
Von weiteren Experimenten zur Darstellung der Verbindungen **12** und von Versuchen zur Erschließung der entsprechenden Alkinylderivate wurde abgesehen.

2.5 Andere Ringschlussversuche mit 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen

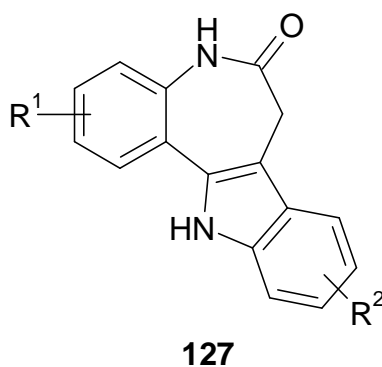
2.5.1 Syntheseversuch zur Darstellung von 9-Hydroxy-12-phenyl-7,12-dihydro-5*H*-indolo[3,2-*d*][1]benzazocin-6,13-dionen

Kuckländer und Töberich stellten eine Ringschlussreaktion von *N*-Aryl- und *N*-Alkyl-monosubstituierten 2-(Aminomethyliden)cyclohexanonen **124** und 1,4-Benzochinonen **125** vor. Dazu wurde das Enaminon mit einem 1,4-Benzochinon in Eisessig bei Raumtemperatur gerührt. Dabei kam es unter Ringerweiterung des Chinonringes zur Bildung der Indole **126** (Schema 2-40).¹³¹

Schema 2-40: Synthese von 7,8,9,10-Tetrahydrocyclohepta[*b*]indol-6(5*H*)-onen nach Kuckländer und Töberich¹³¹

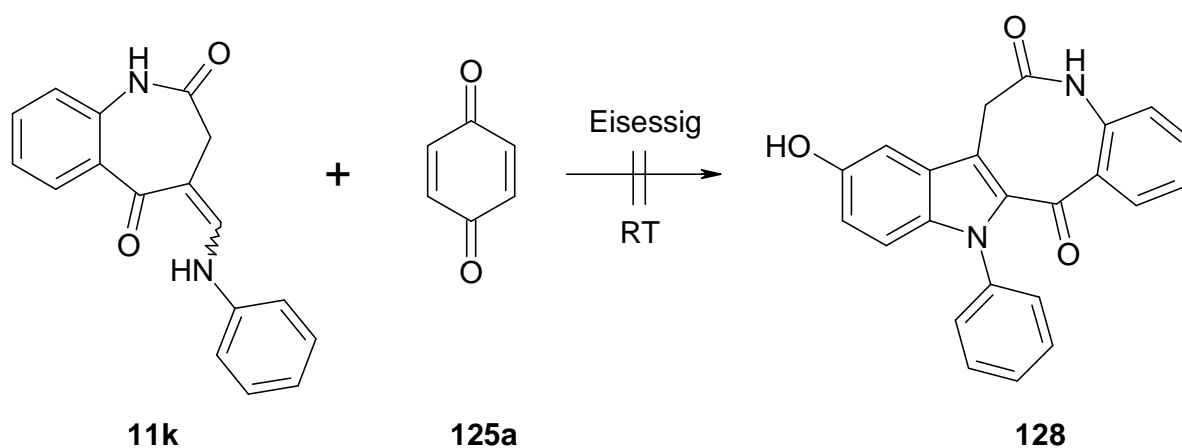


Aus den Verbindungen **11a-u** sollten nach Kuckländer et al.¹³¹ durch Umsetzung mit 1,4-Benzochinon (**125a**) in Eisessig bei Raumtemperatur ebenfalls Indole hergestellt werden, wobei es zu einer Ringerweiterung des Lactamringes kommen sollte. Somit sollte ein ähnliches Ringsystem wie das der Paullone (**127**) erschlossen werden.



Als Versuchssubstanz diene **11k**, das zum 9-Hydroxy-12-phenyl-7,12-dihydro-5*H*-indolo[3,2-*d*][1]benzazocin-6,13-dion (**128**) reagieren sollte (Schema 2-41).

Schema 2-41:

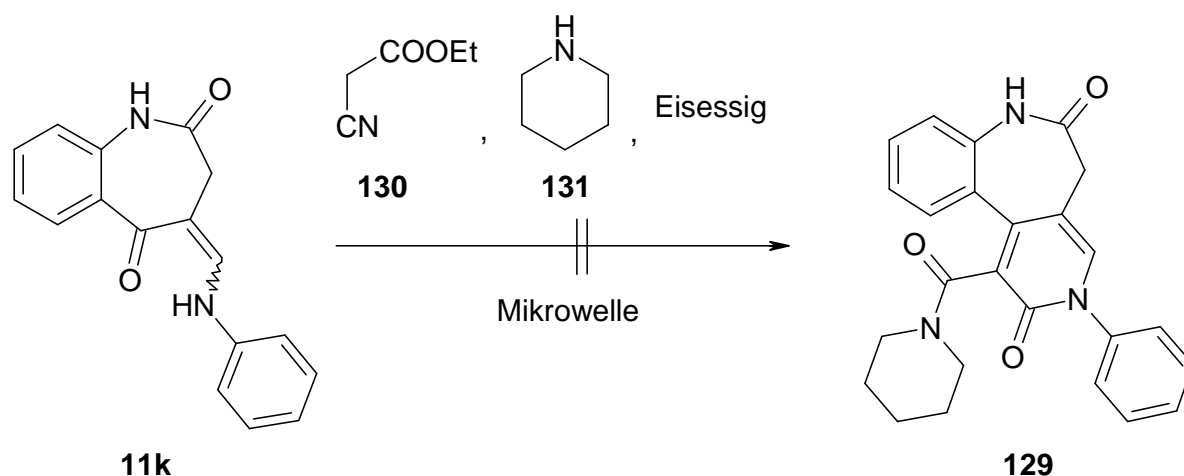


Auch nach fünftägigem Rühren des Ansatzes zeigte sich keine Umsetzung. Laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle konnten stets nur die Edukte **11k** und **125a** detektiert werden. Diese Ringschlussreaktion wurde nicht weiter verfolgt.

2.5.2 Versuch zur Darstellung von 3-Phenyl-1-(1-piperidinylcarbonyl)-3,5-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*][1]benzazepin-2,6(7*H*)-dionen

Nach der Synthesevorschrift von Al-Saleh et al.¹¹⁷ sollte versucht werden, aus **11k** durch eine Ringschlussreaktion in der Mikrowelle das 3-Phenyl-1-(1-piperidinylcarbonyl)-3,5-dihydro-2*H*-pyrido[3,4-*d*][1]benzazepin-2,6(7*H*)-dion (**129**) herzustellen. Hierzu wurde **11k** mit Cyanessigsäureethylester (**130**), Eisessig und Piperidin (**131**) in der Mikrowelle bei 120 °C bis 160 °C in Etappen insgesamt 3 Stunden und 22 Minuten erhitzt (Schema 2-42), wobei laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle schließlich ein Produktgemisch aus sechs verschiedenen Produkten entstand. Von einer säulenchromatischen Auftrennung des Ansatzes wurde aufgrund ähnlicher R_f -Werte der entstandenen Produkte auf der DC-Platte abgesehen.

Schema 2-42: Ringschlussversuch mit **11k** zum Pyridobenzazepindionderivat nach Al-Saleh et al.¹¹⁷

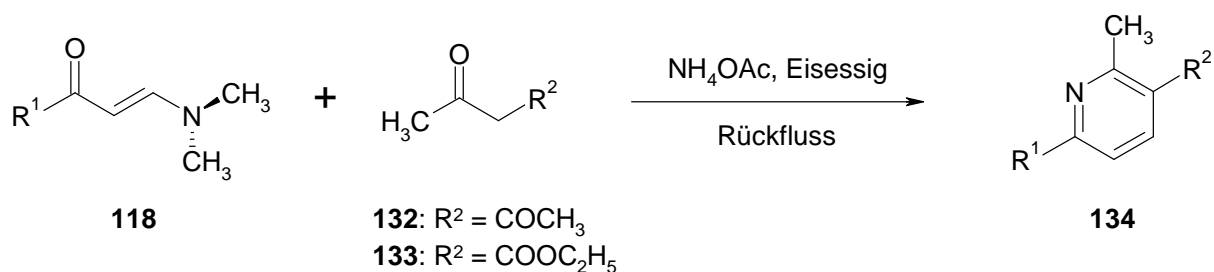


Statt der Mikrowellenbedingungen wurde bei einem anderen Ansatz zunächst auf 110 °C erhitzt. Nachdem laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle nach 4 Stunden keine Umsetzung zu erkennen war, wurde zum Rückfluss erhitzt. Hierbei war nach einiger Zeit eine Umsetzung erkennbar. Nach insgesamt 3 ½ Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, da laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle insgesamt sechs Produktflecken detektiert werden konnten. Auch hier wurde aus oben bereits genannten Gründen von einer Aufarbeitung abgesehen.

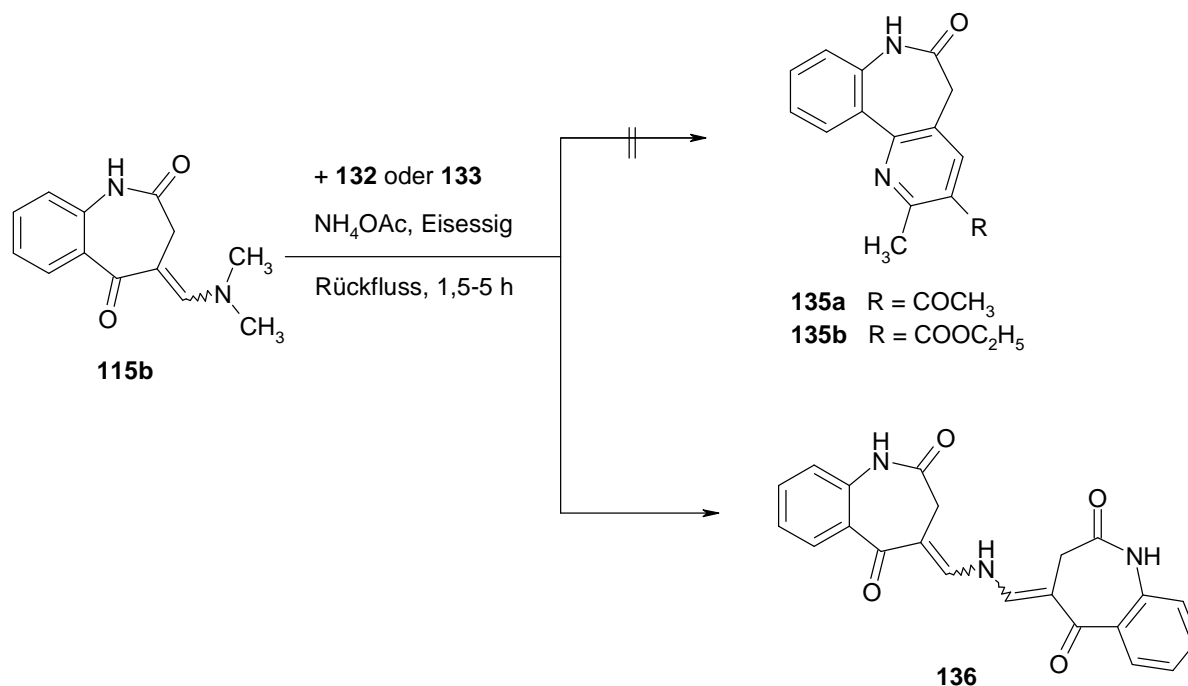
2.6 Ringschlussversuche mit 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Als weitere mögliche Ringschlussreaktion von Enaminonen der Struktur **115b** berichteten Al-Mousawi et al. über die Reaktion von Enaminonen mit Acetylaceton (**132**) oder Ethylacetoacetat (**133**), die in Eisessig und Zusatz von Ammoniumacetat unter Rückfluss zu den zyklisierten Produkten **134** reagierten (Schema 2-43).¹³²

Schema 2-43: Ringschlussreaktion von Enaminonen nach Al-Mousawi¹³²



Nach dieser Versuchsvorschrift sollte versucht werden, aus **115b** die entsprechenden Pyrido-Derivate 3-Acetyl-2-methyl-5,7-dihydro-6*H*-pyrido[3,2-*d*][1]benzazepin-6-on (**135a**) bzw. 2-Methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[3,2-*d*][1]benzazepin-3-carbonsäureethylester (**135b**) herzustellen. Hierzu wurde **115b** mit **132** bzw. **133** in Eisessig unter Zusatz von Ammoniumacetat für 1 ½ bis 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt (Schema 2-44). Laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle entstanden ein Hauptprodukt und je ein kleiner Nebenfleck. Nach Aufarbeitung wurde in beiden Fällen in geringer Ausbeute (5 bzw. 8%) das Dimer 4-(((2,5-Dioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1-benzazepin-4-yliden)methyl)amino)methylen-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**136**) erhalten, dessen Struktur aufgrund der Ergebnisse spektroskopischer Analysen (IR, NMR, EI-MS) postuliert wurde.

Schema 2-44:

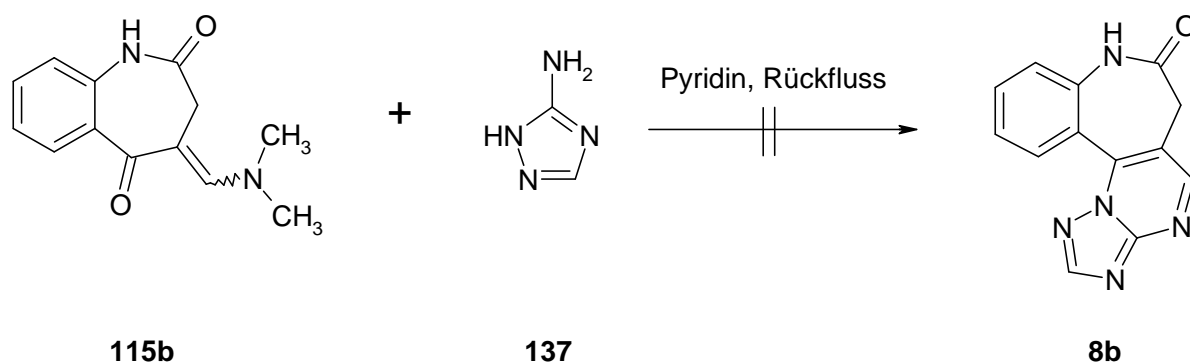
Da bei beiden Reaktionsansätzen jeweils **136** entstanden ist, wurde die Reaktion auch ohne Acetylaceton oder Ethylacetoacetat ausgeführt, um zu untersuchen, ob diese Verbindungen für die Entstehung von **136** essentiell sind. Nach dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle entstand nach ca. 1 $\frac{3}{4}$ Stunden ebenfalls das Produkt **136**. Die NMR-Signale bestätigen das Vorliegen von Verbindung **136**. Demnach kann durch Erhitzen von **115b** zum Rückfluss in Eisessig unter Zusatz von Ammoniumacetat das Dimer **136** synthetisiert werden, wobei die Ausbeuten zwischen 2% und 8% liegen. Eine Isolierung anderer Produkte aus den Reaktionsansätzen blieb erfolglos.

2.7 Darstellung neuer anellierter Stickstoff-haltiger Heterozyklen mit Paullon-ähnlicher Struktur

Eine weitere Aufgabe bestand in der Darstellung neuer anellierter Stickstoff-haltiger Heterozyklen mit Paullon-ähnlicher Struktur, die ebenfalls für Testungen an Kinasen bereitgestellt werden sollten. Auch bei diesen neuen Strukturen wurde eine Alkynylsubstitution des Benzo-Anellanden in *para*-Position zum Lactam-Stickstoff angestrebt.

In der Literatur sind relativ viele Reaktionen bekannt, bei denen es zur Umsetzung zwischen Enaminonen und aminosubstituierten Azolen kommt. So berichten Reddy et al. über eine entsprechende Synthese in Isopropanol und Eisessig zu den zyklisierten Produkten.¹³³ Al-Shiekh stellt eine entsprechende Synthesemethode in der Mikrowelle ohne Lösemittel vor.¹³⁴ Analog zu den Vorschriften von Al-Mousawi et al.¹³² und Al-Omran und El-Khair¹³⁵ wurde zunächst versucht, **115b** mit 3-Amino-1,2,4-triazol (**137**) in Pyridin unter Rückfluss zum entsprechenden Produkt **8b** umzusetzen (Schema 2-45).

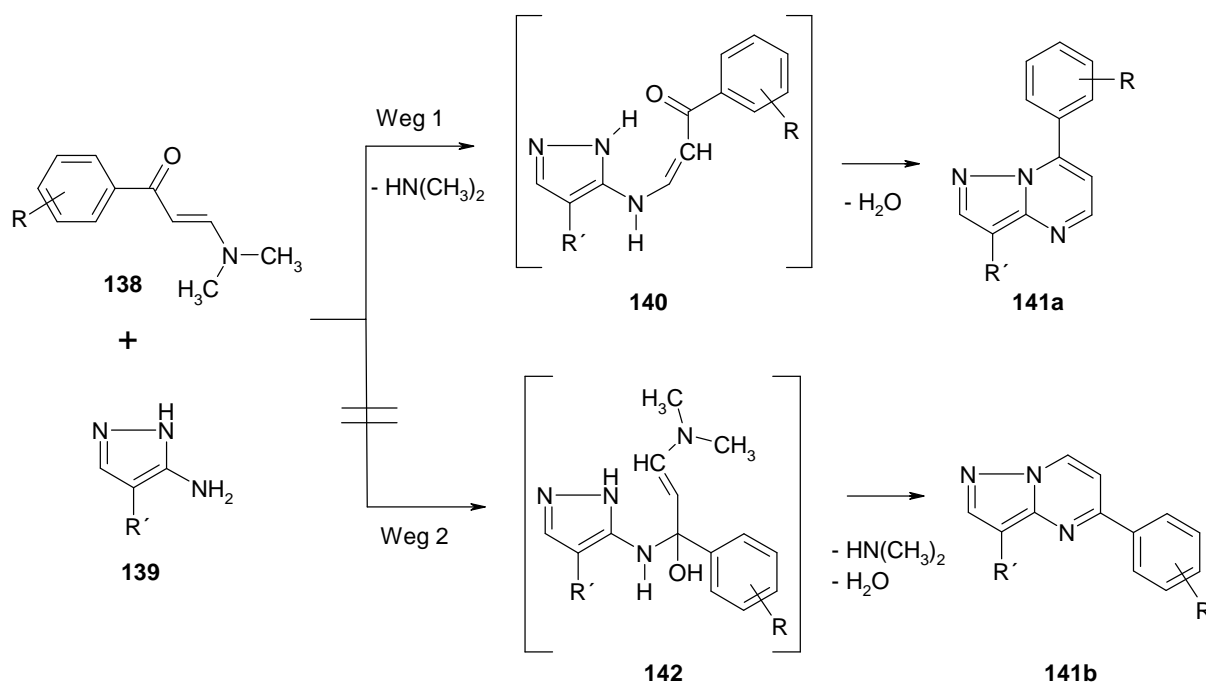
Schema 2-45:



Da sich nach fünf Tagen laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle keine Umsetzung der Edukte erzielen ließ, wurde der Versuch abgebrochen. Auch nach 30 Minuten in der Mikrowelle bei 140 °C konnte keine Umsetzung beobachtet werden. In Anlehnung an die Vorschriften von Dawood¹³⁶ und Almazroa et al.¹³⁷ wurde Ethanol statt Pyridin als Lösemittel eingesetzt, wobei sich hier weder unter Rückfluss noch in der Mikrowelle bei 120-180 °C das gewünschte Produkt herstellen

ließ. In der Mikrowelle kam es zur Spaltung von **115b** in **14b**. Schließlich konnte unter den von Gopalsamy et al.¹³⁸ und Ming et al.¹³⁹ vorgeschlagenen Bedingungen **8b** durch Erhitzen der Edukte in der Mikrowelle in Eisessig als Reaktionsmedium dargestellt werden. Die Autoren schlagen den in Schema 2-46 dargestellten Reaktionsablauf für diese Zylokondensationsreaktion vor.

Schema 2-46: Vorschlag des Reaktionsablaufes der Zylokondensationsreaktion nach Ming et al.¹³⁹

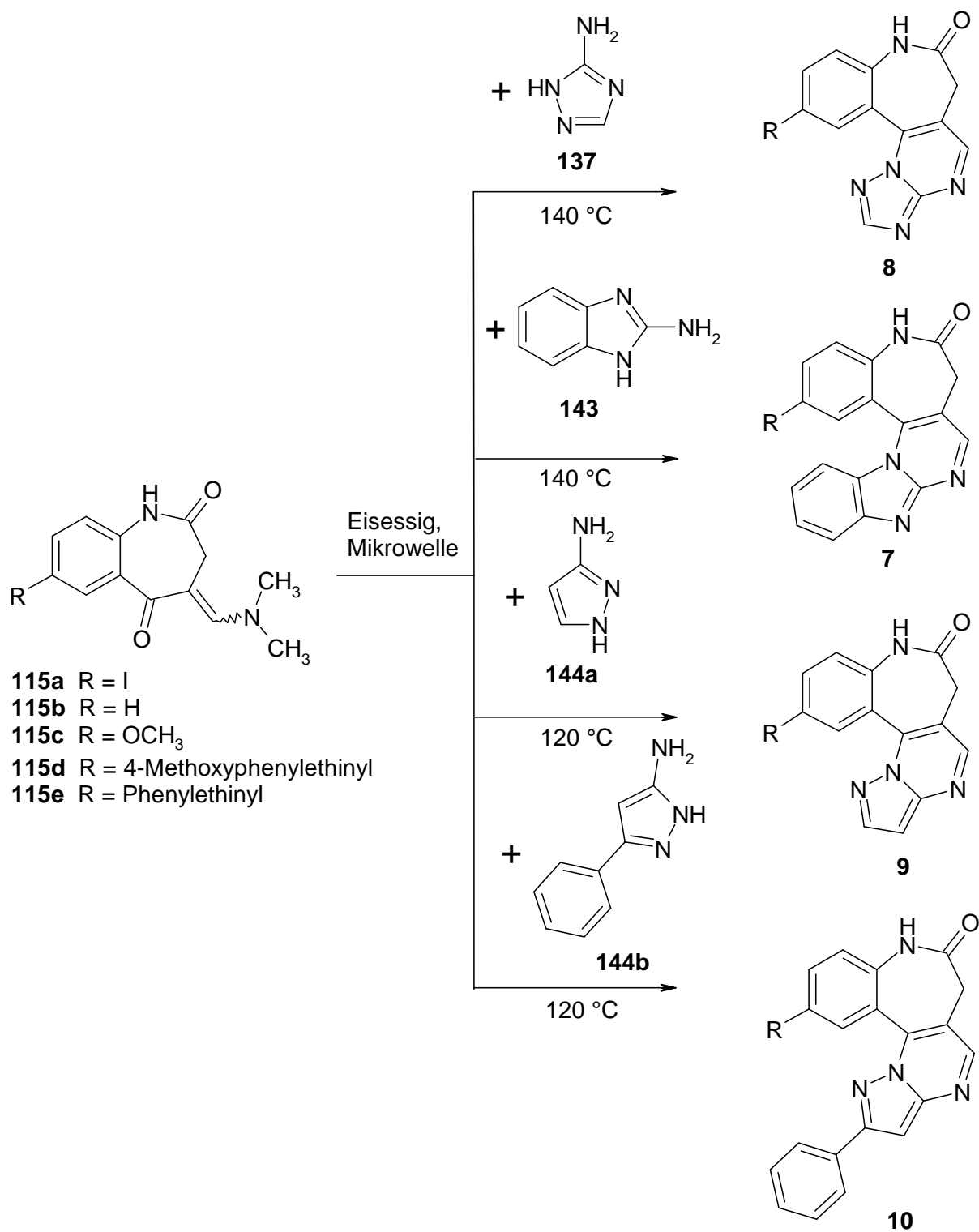


Demnach kann theoretisch eine Kondensation des 5-Amino-1H-pyrazols **139** mit Enaminonen **138** auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen. Bei Weg 1 greift die nucleophile Aminogruppe zunächst die C-C-Doppelbindung der Enaminon-Struktur an. Die Zwischenstufe **140** reagiert unter Dehydratation zum Produkt **141a**. Im Verlauf des Weges 2 kommt es dagegen zu einem Angriff der exozyklischen Aminogruppe von **139** auf die Carbonylgruppe von **138**, wobei schließlich das Strukturisomer **141b** gebildet wird. Den Beweis für die Entstehung der Struktur **141a** erbrachten Ming et al. durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse.

Unter den oben beschriebenen Bedingungen konnten die Enaminone des Typs **115** mit den kommerziell erhältlichen Verbindungen **137**, 2-Aminobenzimidazol (**143**), 3-Aminopyrazol (**144a**) und 3-Phenyl-1H-pyrazol-5-amin (**144b**) zu den gewünschten

neuen Heterozyklen **7-10** umgesetzt werden (Schema 2-47). Die so dargestellten neuen Strukturen sind in Tabelle 2-5 zusammengefasst.

Schema 2-47: Synthese der neuen anellierten Stickstoff-haltigen Heterozyklen



Von allen nach Schema 2-47 möglichen Produkten wurden im Rahmen dieser Arbeit die in Tabelle 2-5 aufgelisteten Verbindungen dargestellt.

Tab. 2-5: Erschlossene neue anellierte Stickstoff-Heterozyklen

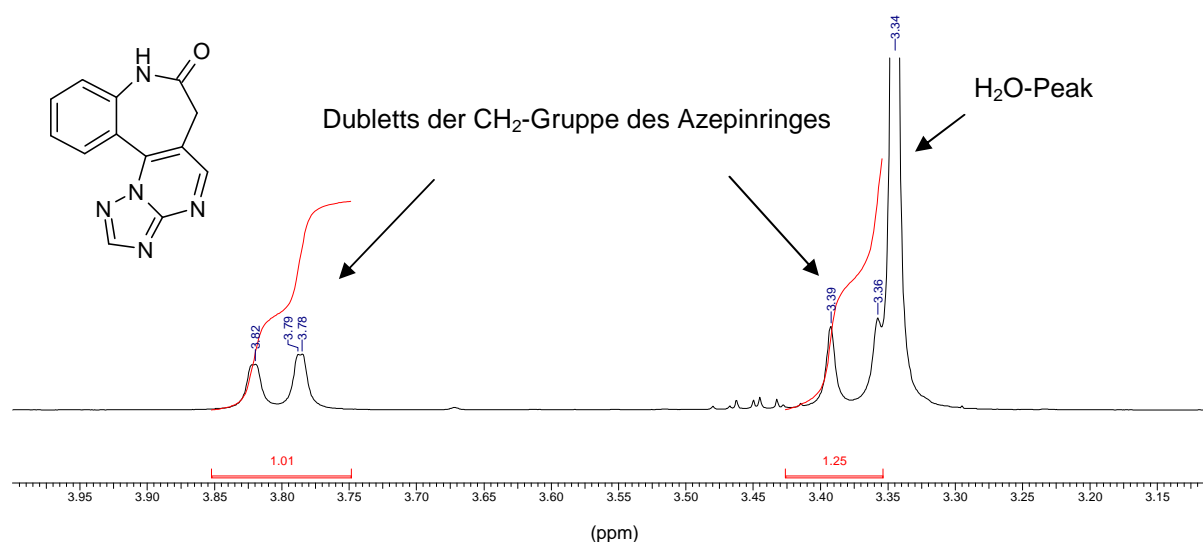
Neuer Stickstoff-Heterozyklus	R
8a	I
8b	H
8c	Phenylethynyl
7a	I
7b	H
7c	Phenylethynyl
9a	H
9b	I
9c	Phenylethynyl
10a	H
10b	I
10c	Phenylethynyl
10d	4-Methoxyphenylethynyl
10e	OCH ₃

Die iodsubstituierten Verbindungen **8a**, **7a**, **9b** und **10b** sollten ursprünglich Zwischenverbindungen auf dem Weg der Synthese zu Sonogashira-Verbindungen mit Alkynylsubstituenten sein. Mit diesen Verbindungen wurden Sonogashira-Reaktionen mit Phenylacetylen als Kupplungsreagenz ausprobiert (vergleiche Schema 2-7). Hierbei trat allerdings das gleiche Problem wie bei der Synthese der Anilinobenzazepindion-Derivate aus Kapitel 2.4.3 auf. Die Reaktionen konnten nicht optimal per DC-Kontrolle verfolgt werden, da die Edukte und die jeweiligen Produkte in verschiedenen Fließmittelgemischen jeweils fast gleiche R_F-Werte haben. Die Versuche wurden aufgrund von früheren Erfahrungswerten über die Umsetzungsgeschwindigkeiten bei Sonogashira-Reaktionen nach ca. 1 bis 2 Stunden abgebrochen und die Ansätze säulenchromatographisch aufgearbeitet. Anhand der ¹H-NMR-Spektren stellte sich heraus, dass die isolierten Produkte noch teilweise die Edukte enthielten, also keine komplette Umsetzung erzielt werden konnte. Daher

wurde die Herstellung von **8c**, **7c**, **9c** und **10c** über den Syntheseweg nach Schema 2-47 durchgeführt. Auf diesem Weg konnten **10d** und **10e** ebenfalls erschlossen werden.

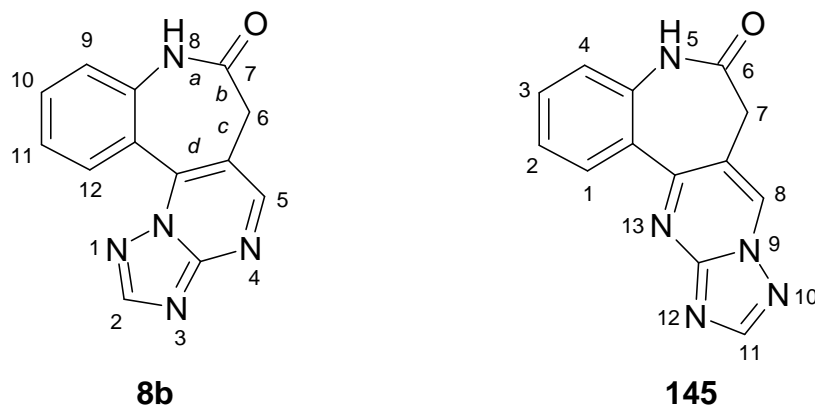
Theoretisch möglich wären bei allen aus Tabelle 2-5 synthetisierten Verbindungen jeweils die nach Schema 2-46 Weg 2 entsprechend entstehenden Strukturisomere. Betrachtet man die beiden möglichen Strukturisomere **8b** und **145** bei der Synthese zu Verbindung **8b** und schaut sich dazu das vom Produkt erhaltene ^1H -NMR-Spektrum an (Abbildung 2-11), so stellt man fest, dass das Spektrum eher auf die in Schema 2-47 dargestellten Produkte hindeutet.

Abbildung 2-11: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **8b** in $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$



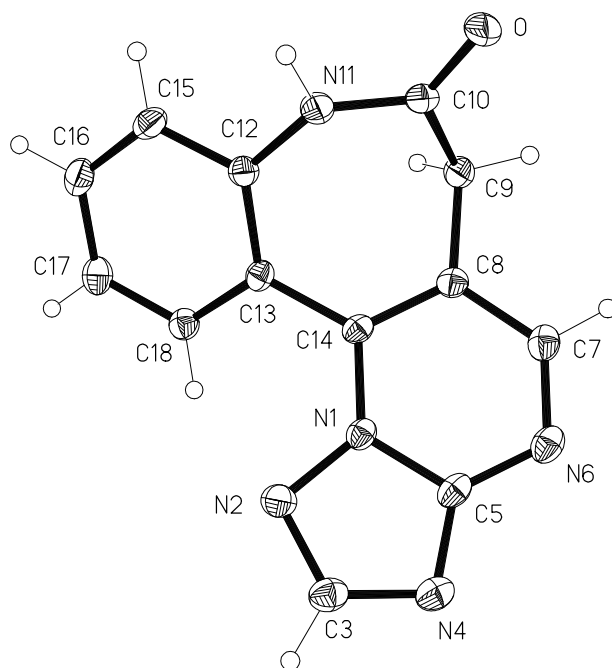
In dem Spektrum kommt es nämlich wie bereits von Kunick¹⁴⁰ beschrieben zu einer Signalaufspaltung der Protonen der azepinischen CH_2 -Gruppe zu zwei Dubletts. Normalerweise beobachtet man bei freier Beweglichkeit des 1-Benzazepinon-Gerüsts in den ^1H -NMR-Spektren für die azepinische CH_2 -Gruppe ein Singulett, da die Protonen dieser Gruppe aufgrund der Möglichkeit einer schnellen Ringinversion des Azepinonringes magnetisch äquivalent sind.¹⁴⁰ Bei eingeschränkter konformativer Flexibilität können sich jedoch die beiden enantiomeren Pseudo-Wannenkonformationen des Azepinringes nicht mehr ineinander umwandeln, so dass die Protonen der CH_2 -Gruppe nicht mehr äquivalent sind. Die Erhöhung der Inversionsbarriere bei **8b** resultiert aus der sterischen Wechselwirkung zwischen

C(12)-H und dem anellierten Triazol-Ring. Bei **145** ist keine derartige sterische Hinderung vorhanden, da der neue Bicyklus nach unten gestreckt ist, so dass man im ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett für die azepinische CH_2 -Gruppe erwarten würde.



Die für **8b** postulierte Struktur konnte durch das Ergebnis einer Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 2-12).

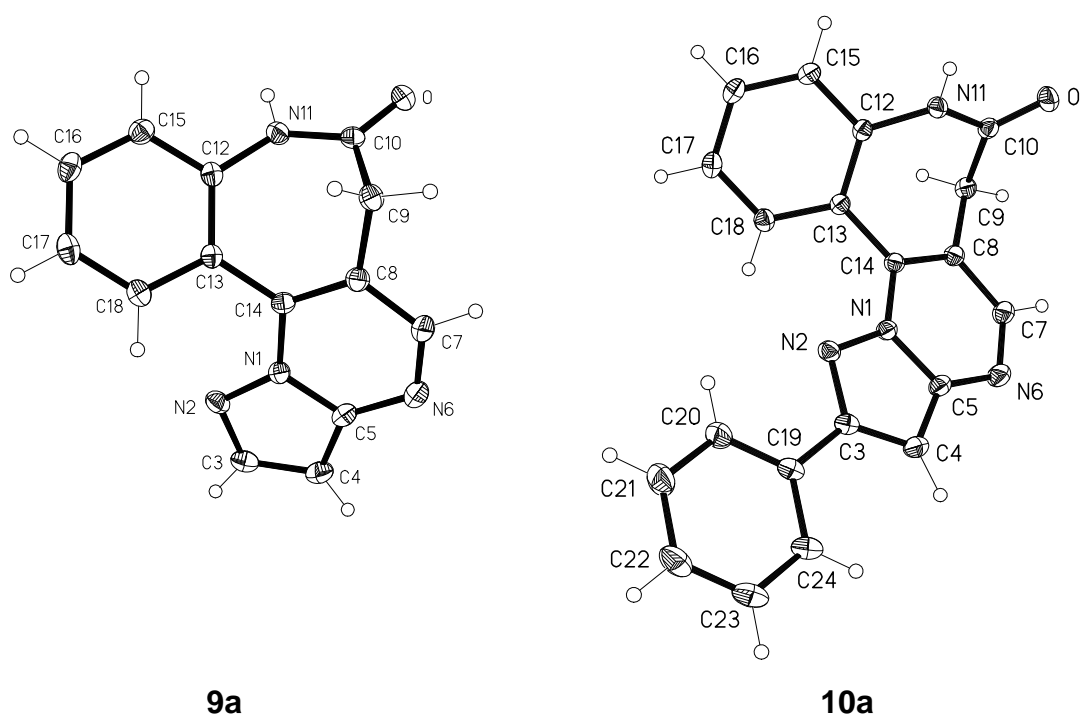
Abbildung 2-12: Röntgenstruktur von Verbindung **8b**^a



^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Von den Verbindungen **9a** und **10a** konnten ebenfalls Einkristalle hergestellt werden, die röntgenkristallographisch vermessen wurden (Abbildung 2-13). Es zeigte sich auch hier das Vorliegen der nach obigen Beobachtungen erwarteten Konstitutionsisomere.

Abbildung 2-13: Röntgenstrukturen der Verbindungen **9a** und **10a**^a

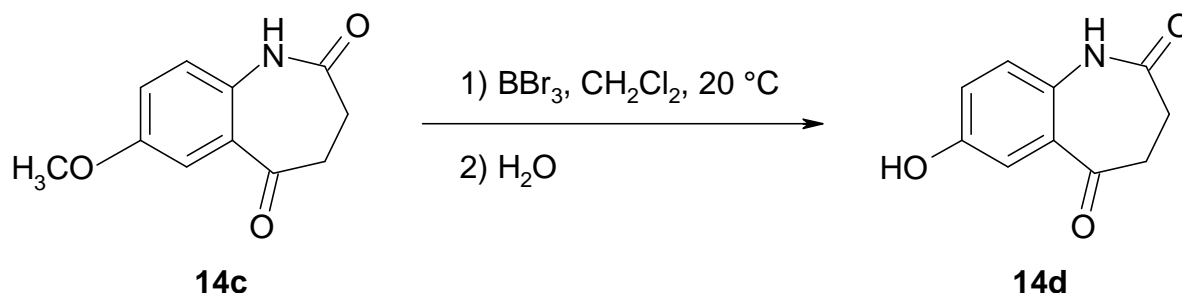


^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

2.8 Modifikation der Leitstruktur durch Einbringung einer Etherbrücke

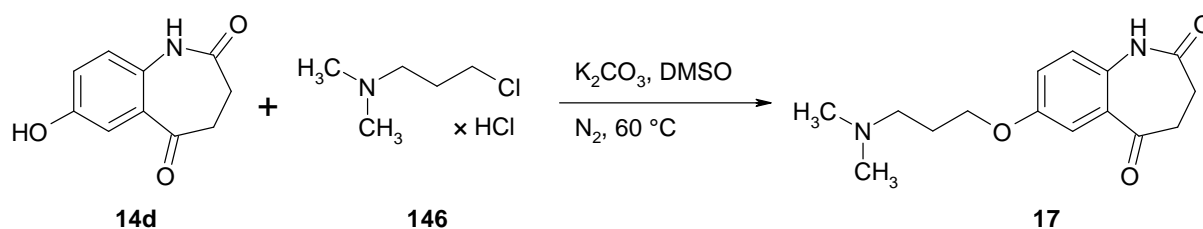
Um eine weitere Abwandlung der Leitstruktur **1** zu erzielen, sollte statt der Alkynylreste in Position 7 eine Etherbrücke eingebracht werden. Möllenbeck konnte durch derartige Abwandlungen der Leitstruktur **1** die Kinase-inhibitorischen Eigenschaften verbessern.¹⁵ Dieses wurde durch Knüpfung einer Etherbrücke an eine am Aromaten befindliche Hydroxylfunktion erreicht. Ausgehend von dem von Wieking dargestellten 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14c**) wurde mit Bortribromid bei Raumtemperatur in Dichlormethan zunächst eine Etherspaltung zu **14d** durchgeführt (Schema 2-48).¹⁴¹

Schema 2-48: Etherspaltung des 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dions



Verbindung **14d** sollte anschließend durch Anknüpfung von aliphatischen Etherbrücken mit endständigen Aminofunktionen zu gut wasserlöslichen Verbindungen umgesetzt werden. Nach der von Wieking beschriebenen Methode für die Anknüpfung von Bromalkylphthalimid-Verbindungen an aromatische Hydroxylfunktionen¹⁴¹ konnte **14d** mit *N*-(3-Chlorpropyl)-*N,N*-dimethylamin-Hydrochlorid (**146**) in DMSO unter Zusatz von Kaliumcarbonat zum Aminoalkylarylether **17** umgesetzt werden (Schema 2-49).

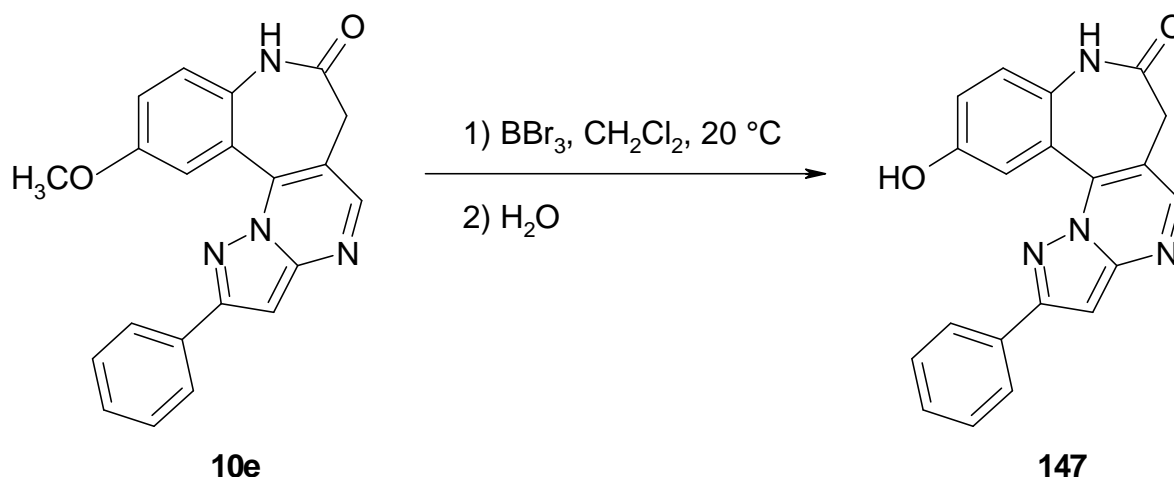
Schema 2-49: Veretherung des 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dions zum Aminoalkylarylether



Verbindung **17** kann als Edukt für weitere anellierte 1-Benzazepin-2-one dienen, die aufgrund der Aminoalkylkette verbesserte Löslichkeit im Vergleich zu den unsubstituierten Grundkörpern aufweisen sollten. Derartige Synthesen wurden allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr realisiert.

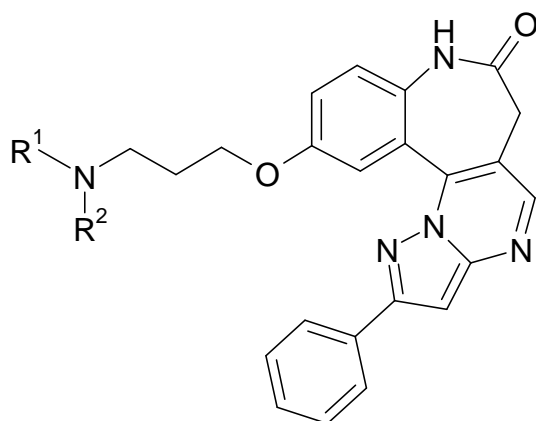
Nachdem die Etherspaltung von **14c** erfolgreich war, wurde eine entsprechende Spaltung von **10e** angestrebt. Diese Reaktion verlief zum gewünschten Produkt **147** (Schema 2-50), das aus dem zunächst entstandenen Produktgemisch durch Anwendung der Säulenchromatographie erfolgreich isoliert werden konnte.

Schema 2-50: Etherspaltung des 11-Methoxy-2-phenyl-6,8-dihydro-7*H*-pyrazolo-[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-7-ons



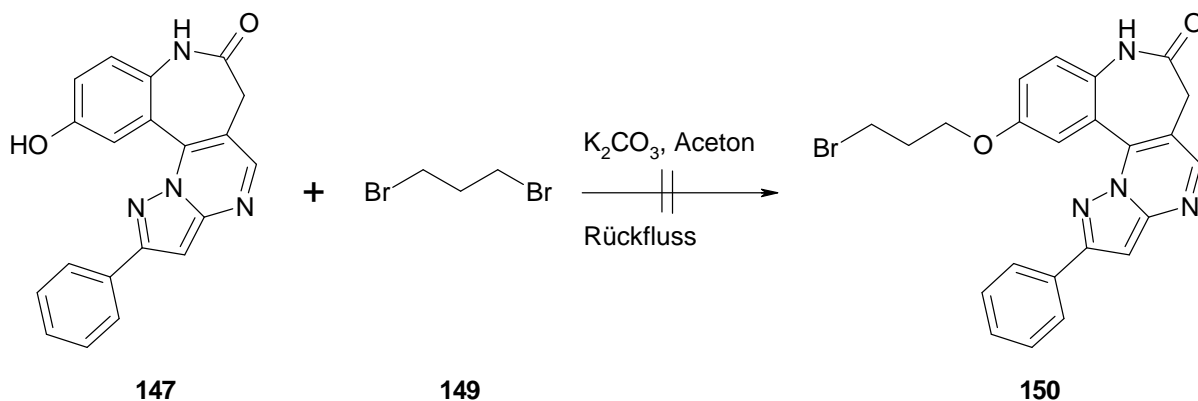
Schließlich sollte mit Zielstruktur **148** ein Ether dargestellt werden, der eine hydrophile aliphatische Aminofunktion enthält und bei dem die aliphatische Kette zwischen dem Sauerstoffatom des Ethers und der Aminofunktion drei Glieder aufweist. Die Gesamtzahl von vier Gliedern zwischen Aromat und Aminofunktion

erwies sich bei Zeng¹⁴ und den Strukturen von Möllenbeck¹⁵ als positiv auf die Kinase-inhibitorischen Eigenschaften. Des Weiteren berichteten Heron et al. über neue potente Aurora-A-Kinase-Inhibitoren mit einer 3-(1-Piperidino)propoxy-Seitenkette.¹⁴² Die Aurora-A-Kinase, eine Serin/Threonin-Proteinkinase, ist wichtig für die Regulation der Mitose und wird in vielen menschlichen Tumoren überexprimiert. Sie ist daher ein interessantes Target in der Krebstherapie.

**148**

Zunächst wurde versucht, nach Möllenbeck¹⁵ eine Umsetzung von **147** mit 1,3-Dibrompropan (**149**) zu erreichen (Schema 2-51). Die resultierende Verbindung **150** sollte im Anschluss mit verschiedenen Aminen zu den gewünschten Endstrukturen **148** umgesetzt werden.

Schema 2-51: Veretherungsversuch von **147** mit Dibrompropan

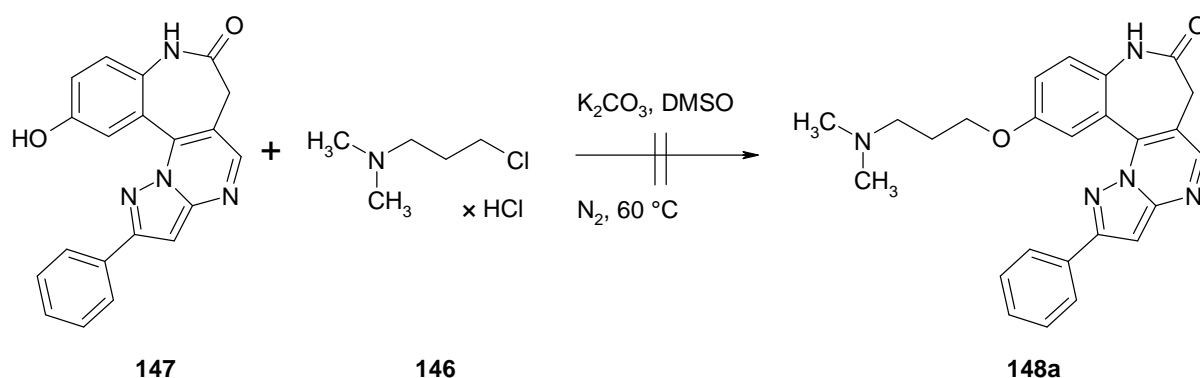


Im Verlauf der Reaktion entstand laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle ein Produktgemisch aus bis zu vier verschiedenen Stoffen, mit dem

eine säulenchromatographische Trennung aufgrund ähnlicher R_f -Werte der Produkte trotz des Einsatzes verschiedener Fließmittelgemische nicht gelang.

Als alternative Methode zur Darstellung von **148a** wurde die direkte Alkylierung des Phenols **147** mit dem Halogenalkan **146** in DMSO mit Kaliumcarbonat als Hilfsbase untersucht. Unter diesen Bedingungen resultierte jedoch ein Produktgemisch, aus dem die gewünschte Verbindung nicht isoliert werden konnte.

Schema 2-52: Veretherungsversuch von **147** mit *N*-(3-Chlorpropyl)-*N,N*-dimethylamin-Hydrochlorid

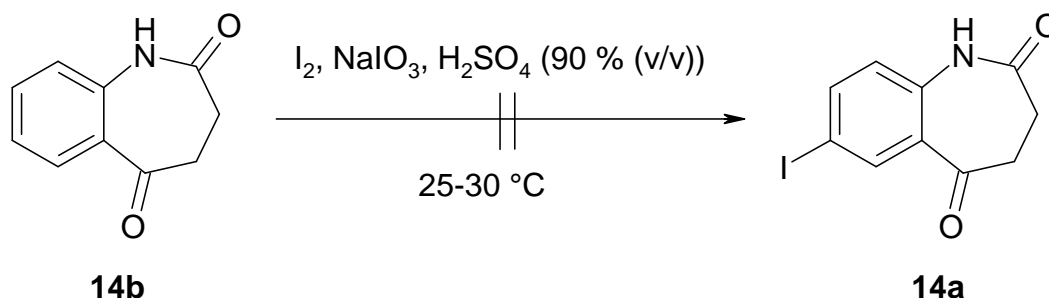


Auf weitere Synthese- und Optimierungsversuche wurde aus zeitlichen Gründen verzichtet.

2.9 Versuch einer alternativen Synthesemethode für 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Eine alternative Synthesemöglichkeit für die Darstellung von 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion wurde nach der von Kraszkievicz et al.¹⁴³ beschriebenen Methode getestet. Die Autoren berichteten über die Monoiodierung von deaktivierten Arenen. Statt von 2-Amino-5-iodbenzoesäure auszugehen (vergleiche Schemata 2-1 bis 2-3) sollte das wie in Kapitel 2.4.1 darzustellende **14b** iodiert werden. Hierdurch könnte man sich die relativ lange Synthesesequenz zu **14a** ersparen und könnte durch größere Ansätze von **14b** dieses als Edukt für **14a** verwenden. In Schema 2-53 ist die beabsichtigte Reaktion dargestellt. Die Iodierungslösung besteht aus gepulvertem Iod und Natriumiodat in 90%iger Schwefelsäure. Die Reaktion soll in 90%iger Schwefelsäure ausgeführt werden.

Schema 2-53:



Hierbei zeigte sich jedoch bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle, dass bereits nach 45 Minuten ein Produktgemisch aus vier verschiedenen Stoffen entstand, in dem laut DC-Vergleich der R_f -Werte auch das gewünschte Produkt enthalten war. Nach weiteren sechs Stunden zeigte sich keine Veränderung mehr auf der DC-Platte, so dass der Versuch abgebrochen wurde. Auf eine Aufarbeitung des Ansatzes wurde verzichtet, da diese Synthesemöglichkeit offenbar keine Vorteile gegenüber der in den Schemata 2-1 bis 2-3 skizzierten Darstellungsmethode von **14a** ergab. Die Produktflecke auf der DC-Platte zeigten etwa gleiche Intensitäten, so dass die Ausbeute der gewünschten Verbindung geringer sein dürfte als bei der bisherigen Synthesemethode. Vermutlich entstehen bei der nach

Kraszkiewicz et al. durchgeführten Reaktion aus **14b** neben dem monoiodierten Produkt **14a** auch mehrfach iodierte Produkte.

3 Biologische Aktivität

3.1 Proteinkinase-inhibitorische Aktivität

Eine große Anzahl der in dieser Arbeit neu synthetisierten Substanzen wurde von der Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg) getestet. Es wurde ein Selektivitätsprofil gegenüber ausgewählten Proteinkinasen erstellt. Die Kinase-inhibitorische Aktivität der Substanzen wurde an 16 bzw. 24 Kinasen getestet, die größtenteils mit Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Hierbei standen die Proteinkinasen AKT1, ARK5, Aurora-A, Aurora-B, B-RAF-VE oder PDK1, CDK2/CycA, CDK4/CycD1, CK2-alpha1, EGF-R, EPHB4, ERBB2, FAK, IGF1-R, SRC, VEGF-R2, VEGF-R3, FLT3, INS-R, MET, PDGFR-beta, COT oder PAK4, PLK1, SAK und TIE2 zur Verfügung. Die Kinase INS-R ist der Insulin-Rezeptor, der als für den Stoffwechsel essentielle Kinase nicht inhibiert werden sollte. Die entsprechenden Kinasen wurden jeweils mit 10 µM Lösungen der Testsubstanzen inkubiert und die prozentualen Restaktivitäten unter dem Einfluss der Substanzen bestimmt. Es wurden Einzelmessungen durchgeführt. Die Kinaseaktivitäten wurden anhand der Phosphorylierungsaktivitäten der Kinasen an ihren Substraten bestimmt. Beim ATP ($c = 1 \mu\text{M}$), das für die Kinasen zur Verfügung stand, war der Phosphor radioaktiv markiert, so dass die Bestimmung über den in die Substrate eingelagerten radioaktiven Phosphor erfolgte. Zur Bestimmung der Restaktivitäten wurden ein „low control“-Wert und ein „high control“-Wert ermittelt. Der „low control“-Wert drückt die unspezifische Bindung von radioaktivem Material an die Assay-Platte in Abwesenheit der Proteinkinase und Anwesenheit des Substrates aus. Der „high control“-Wert gibt die volle Kinaseaktivität an, bei der kein Inhibitor anwesend ist. Die Differenz aus den Werten „high control“ und „low control“ wird mit 100% für die Kinaseaktivität gleichgesetzt. Hieraus wird nach folgender Formel die Restaktivität für jede Kinase ermittelt:

$$\text{Restaktivität (\%)} = \frac{\text{Messergebnis mit Testsubstanz} - \text{low control}}{\text{high control} - \text{low control}} \cdot 100\%$$

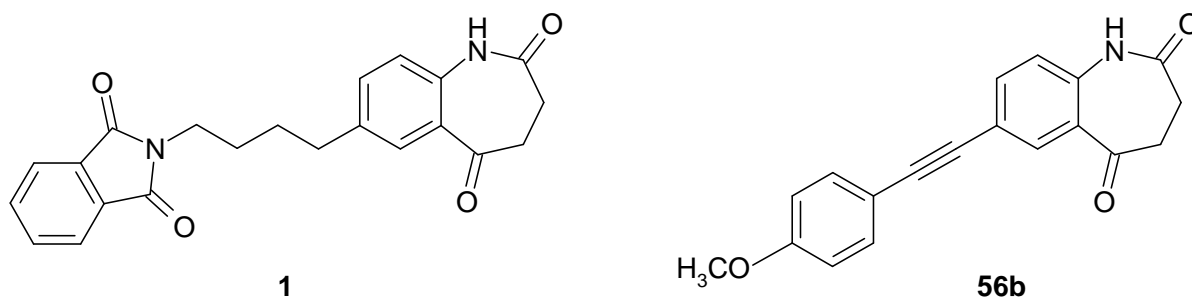
Die erhaltenen Testergebnisse für die Restaktivitäten können den Tabellen 6-16, 6-18 bis 6-20 und 6-22 (Kap. 6.3.1) entnommen werden.

Anschließend erfolgte eine Bestimmung der IC_{50} -Werte für die Verbindungen, bei denen die Restaktivität von mindestens einer der getesteten Kinasen $\leq 60\%$ bzw. $\leq 49\%$ war. Der IC_{50} -Wert gibt die Konzentration eines Inhibitors an, bei der die Enzymaktivität in vitro zu 50% gehemmt wird. Zur Ermittlung dieser Werte wurde jede Substanz bei 10 verschiedenen Konzentrationen (1×10^{-4} M bis 3×10^{-9} M) in Einzelmessungen getestet. Die erhaltenen Werte ergeben eine Kurve, aus der sich der IC_{50} -Wert ermitteln lässt. Zur besseren Veranschaulichung wurde dieser in den entsprechenden pIC_{50} -Wert umgerechnet ($pIC_{50} = -\log_{10} IC_{50}$).

Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Verbindungen **16a**, **7b** und **10d** in DMSO wurden diese nicht getestet.

3.1.1 Testergebnisse der 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione

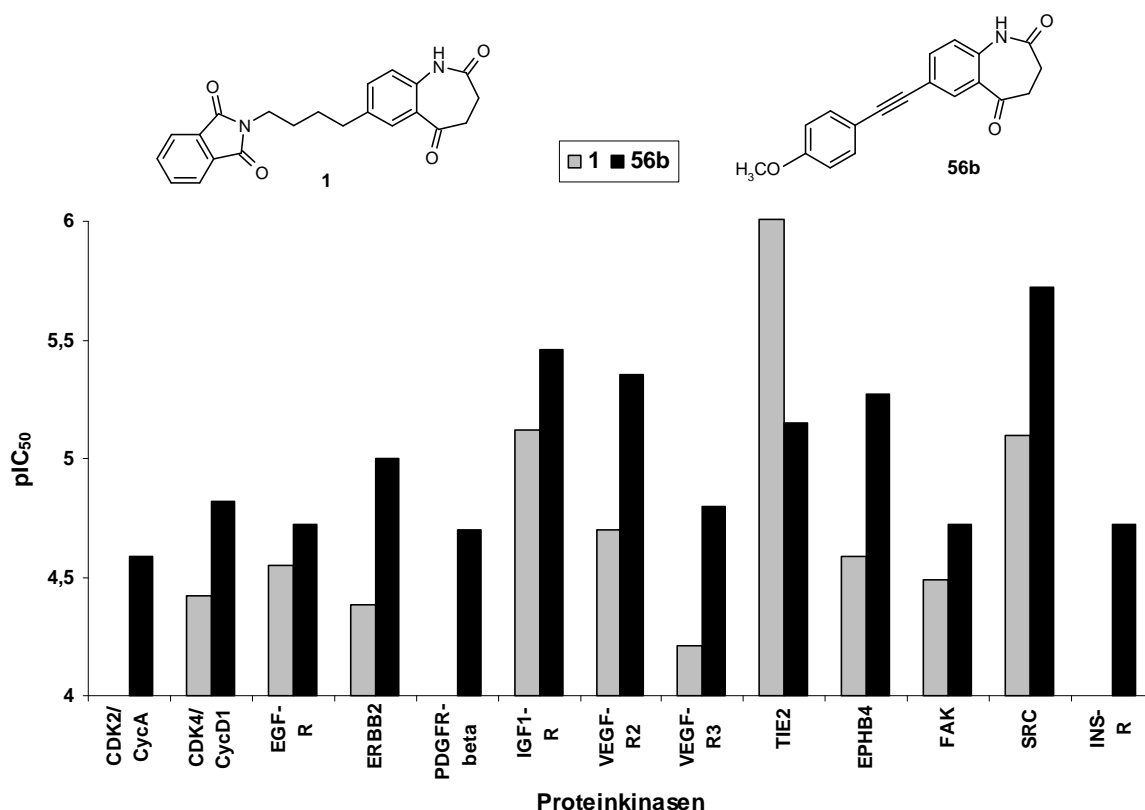
Von den getesteten 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen **56a-e**, **56g**, **56j** und **15** wurden wie bereits unter 3.1 beschrieben jeweils zunächst Inhibitionsprofile an den 16 bzw. 24 verschiedenen Proteinkinasen erstellt (Tabelle 6-16, Kap. 6.3.1). Hierbei zeigte Verbindung **56b** als einzige interessante inhibitorische Aktivität auf verschiedene Kinasen mit Restaktivitäten von 58% für IGF1-R, 31% für SRC und 51% für VEGF-R2. Daher wurden von dieser Verbindung IC_{50} -Werte ermittelt (Tabelle 6-17, Kap. 6.3.1). Die biologischen Aktivitäten von Verbindung **56b** wurden mit denen der Leitstruktur **1** verglichen. Über die Kinase-inhibitorische Aktivität von Verbindung **1** lagen IC_{50} -Werte von Tests an 16 verschiedenen Proteinkinasen vor (Tabelle 6-17, Kap. 6.3.1).



Es stellte sich heraus, dass Verbindung **56b** ein ähnliches Selektivitätsprofil auf die Kinasen hat wie die Leitstruktur **1**. Der Vergleich der Kinase-Inhibitions-Profile von **1**

und **56b** ist in Abbildung 3-1 durch Angabe der pIC_{50} -Werte dargestellt. Es sind die 13 tumorrelevanten Kinasen abgebildet, bei denen Verbindung **56b** Hemmkonzentrationen $\leq 100 \mu M$ aufwies.

Abbildung 3-1: Vergleich der pIC_{50} -Werte von Leitstruktur **1** und **56b** an tumorrelevanten Proteinkinasen^a



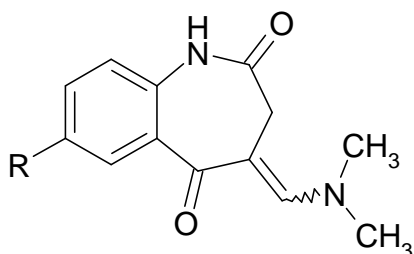
^a Bei den Kinasen CDK2/CycA und PDGFR-beta bedeutet keine Säule bei Verbindung **1**, dass der pIC_{50} -Wert ≤ 4.0 ist. Für den INS-R liegt der pIC_{50} -Wert von Verbindung **1** bei 4.0.

Mit Ausnahme der Rezeptor-Protein-Tyrosinkinase TIE2 (Tyrosine Kinase with Immunoglobulin and EGF Factor Homology Domains) hemmt **56b** alle getesteten Kinasen besser als die Leitstruktur **1**. Bemerkenswert sind die relativ guten Hemmeigenschaften von Verbindung **56b**, ausgedrückt durch die IC_{50} -Werte, auf IGF1-R (Insulin-like Growth Factor Receptor) von $3.5 \mu M$, auf VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) von $4.5 \mu M$ und auf SRC (Rous Sarcoma Virus Transforming Oncogene) von $1.9 \mu M$. IGF1-R ist eine Rezeptor-Protein-Tyrosinkinase, die wichtig beim Überleben der Zelle ist. VEGF-R2, ebenfalls eine Rezeptor-Protein-Tyrosinkinase, spielt bei der Angiogenese, d. h. der Bildung neuer Blutge-

fäße eine wichtige Rolle. Die SRC-Kinase ist eine Nicht-Rezeptor-Protein-Tyrosinkinase, die bei der Metastasierung von Tumoren involviert ist. Allerdings wird die INS-R-Kinase mit einem IC_{50} -Wert von 19 μ M auch relativ stark inhibiert.

3.1.2 Testergebnisse der in 7-Position substituierten 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione

Die Restaktivitäten der getesteten in 7-Position substituierten 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione **115a** und **115c-f** sind in Tabelle 6-18 (Kap. 6.3.1) dargestellt.



115a R = I

115c R = OCH₃

115d R = 4-Methoxyphenylethynyl

115e R = Phenylethynyl

115f R = 3-Hydroxy-1-propynyl

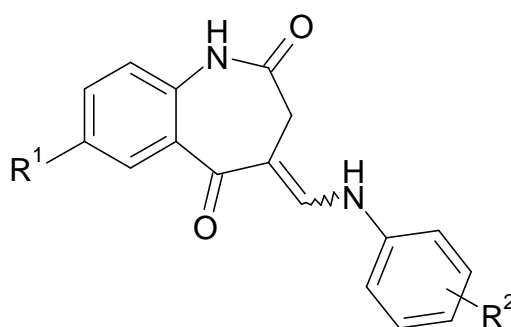
Keine der getesteten Verbindungen zeigte eine Restaktivität $\leq 60\%$ bei einer Kinase, so dass keine IC_{50} -Wert-Bestimmungen durchgeführt wurden.

3.1.3 Testergebnisse der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione

Bis auf die Restaktivitäten der Verbindungen **11a-h**, **11m-n**, **11q-r**, **13a**, **e**, **f** und **117a**, **c**, **e** lagen bei allen synthetisierten 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen **11**, **13** und **117** die entsprechenden Werte der Restaktivitäten bei $\leq 49\%$ (Tabellen 6-19 und 6-20, Kap. 6.3.1), so dass aufgrund der relativ guten Inhibition dieser Verbindungen anschließend die IC_{50} -Werte von 14 der insgesamt 32 synthetisierten Verbindungen bestimmt wurden (Tabelle 6-21, Kap. 6.3.1). Eine Ausnahme stellt Verbindung **13a** dar, die bei der SRC-Kinase eine Inhibition von

51% (Restaktivität 49%) zeigte, wobei hier allerdings keine IC_{50} -Werte bestimmt wurden. In den Abbildungen 3-2 bis 3-4 sind die Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Inkubation mit den in Tabelle 3-1 aufgeführten 14 Verbindungen dargestellt, von denen anschließend IC_{50} -Werte bestimmt wurden.

Tab. 3-1: Für IC_{50} -Wert-Bestimmungen ausgewählte 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione



**117b, d,
11i-l, o, p, s-u
13b-d**

	R ¹	R ²
117b	I	4-CH ₃
117d	I	3,5-di-Cl
11i	H	4-I
11j	H	2-COOH-4-I
11k	H	H
11l	H	2-COOC ₂ H ₅
11o	H	4-OH
11p	H	3-OH
11s	H	4-OCH ₃
11t	H	4-Br
11u	H	3-OCH ₃
13b	Phenylethynyl	2-Cl
13c	Phenylethynyl	4-CH ₃
13d	Phenylethynyl	2-OCH ₃

Abbildung 3-2: Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Inkubation mit verschiedenen 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen (Teil 1)

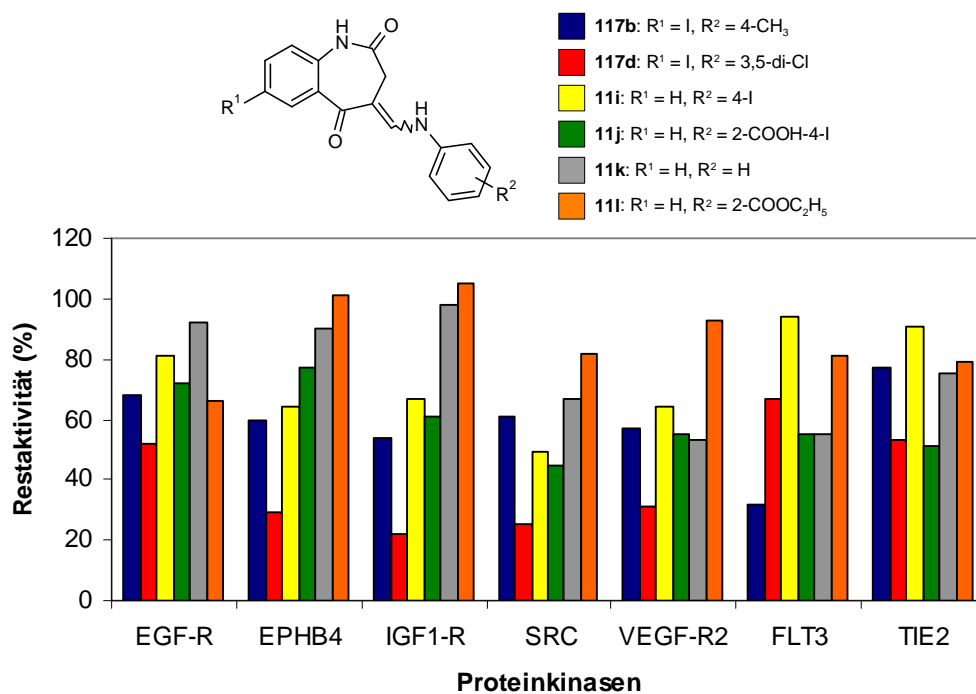


Abbildung 3-3: Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Inkubation mit verschiedenen 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen (Teil 2)

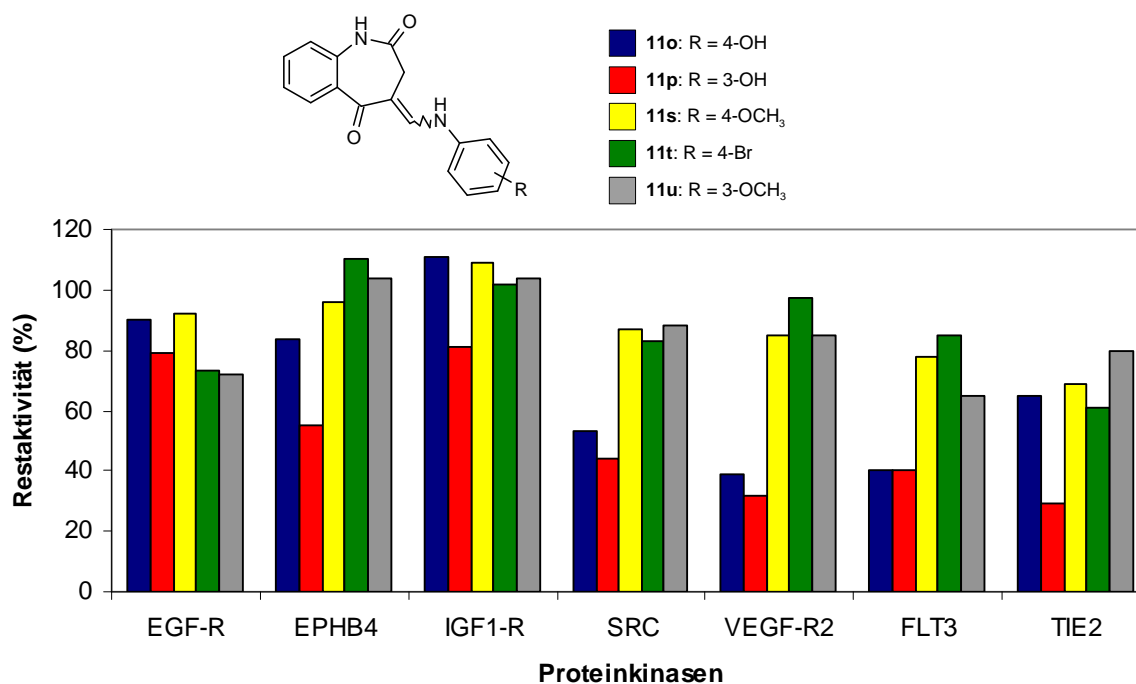
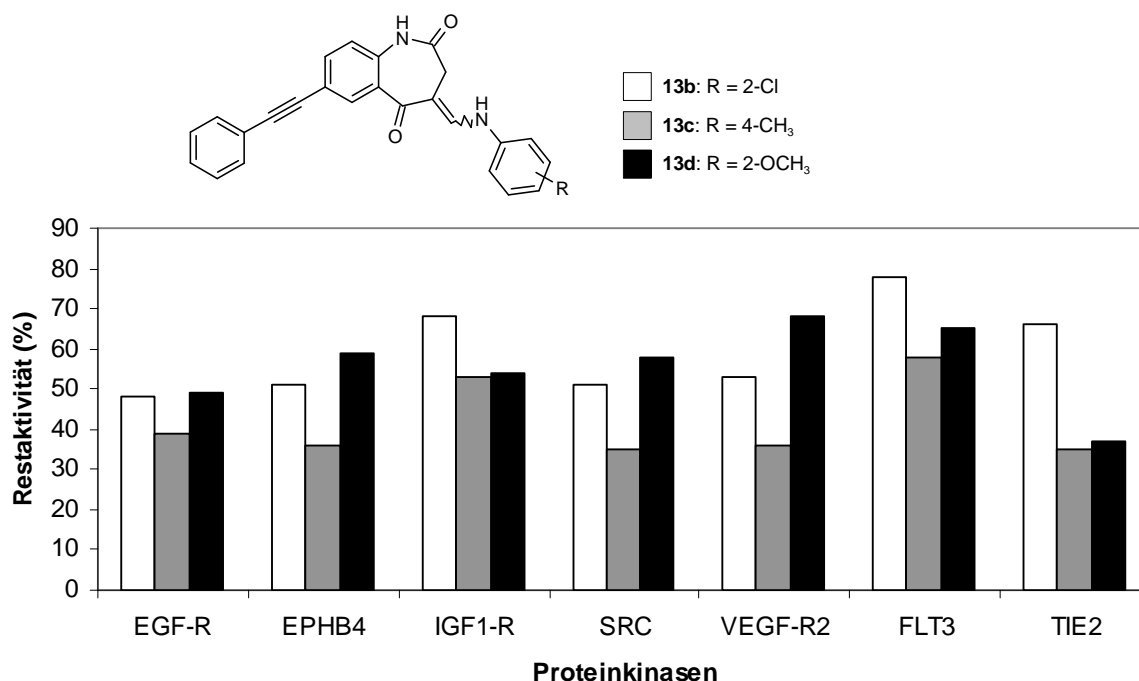


Abbildung 3-4: Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Inkubation mit verschiedenen 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen (Teil 3)



Aus den Abbildungen 3-2 bis 3-4 wird deutlich, dass die Verbindungen recht unterschiedliche inhibitorische Eigenschaften besitzen. Der EGF-Rezeptor wird besonders durch die Verbindungen **13b-d** gehemmt. Das sind die 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione, die in Position 7 durch einen Phenylethynylrest substituiert sind. Diese Verbindungen haben allesamt relativ gute inhibitorische Eigenschaften, die bei den in Abbildung 3-4 dargestellten Kinasen zwischen 35% und 65% liegen. Bemerkenswert sind auch die insgesamt guten Hemmeigenschaften vieler Verbindungen auf die SRC-Kinase und den VEGF-R2. Verbindung **117d** stellt einen vergleichsweise potenten Inhibitor für EPHB4, IGF1-R, SRC und VEGFR-2 mit Restaktivitäten zwischen 22% und 31% dar.

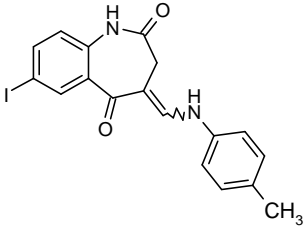
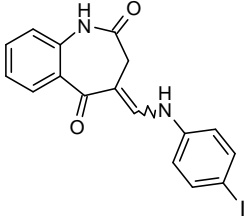
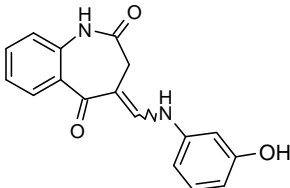
Verbindung **111** zeigte keine besonderen Kinase-inhibitorischen Eigenschaften bei den in Abbildung 3-2 abgebildeten Kinasen. Es wurden dennoch IC₅₀-Werte bestimmt, da die Restaktivität von B-RAF-VE (nicht abgebildet) unter Einwirkung dieser Verbindung bei 36% lag. Auf andere Kinasen hatte **111** allerdings keine oder nur geringe inhibitorische Wirkung. Die Restaktivitäten von B-RAF-VE lagen unter

^a Ist für eine Kinase bei Verbindung **117d** keine Säule vorhanden, so bedeutet es, dass der pIC₅₀-Wert ≤ 4.0 ist. Für die Leitstruktur **1** liegen für die Kinasen AKT1, ARK5, Aurora-A, Aurora-B, B-RAF-VE, CK2-alpha1, COT, PLK1, SAK, FLT3 und MET keine IC₅₀-Werte vor, so dass bei diesen Kinasen keine Säule erscheint. Bei den Kinasen CDK2/CycA und PDGFR-beta bedeutet keine Säule bei Verbindung **1**, dass der pIC₅₀-Wert ≤ 4.0 ist. Für den INS-R liegt der pIC₅₀-Wert von **1** bei 4.0.

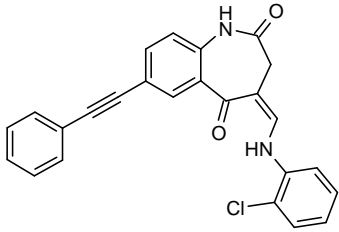
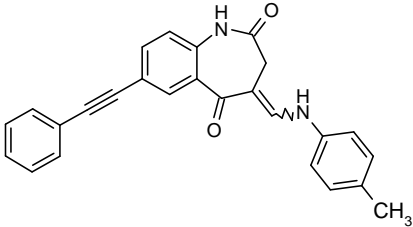
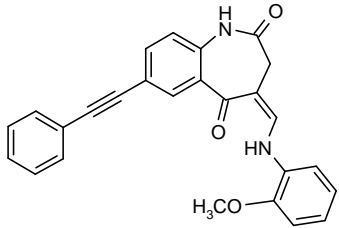
Betrachtet man die pIC_{50} -Werte von **117d**, so stellt man zunächst einmal fest, dass diese Verbindung ein Multi-Kinase-Inhibitor ist mit Präferenz für die Kinasen EPHB4, IGF1-R, SRC und VEGF-R2. Für diese Kinasen liegen die pIC_{50} -Werte zwischen 5.57 und 6.46. Vorteilhaft ist, dass der pIC_{50} -Wert des INS-R ≤ 4 ist, dieser also kaum inhibiert wird. Von allen getesteten 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen hemmt **117d** als einzige Verbindung mit SRC eine Kinase im submikromolaren Bereich. Der IC_{50} -Wert hierbei beträgt 0.35 μ M. Wie beim Vergleich der pIC_{50} -Werte von **1** mit **56b** (Abbildung 3-1) wird auch hier die TIE2-Kinase durch **1** stärker gehemmt.

Neben Verbindung **117d** zeigten **117b**, **11i**, **11p**, **13b**, **13c** und **13d** interessante Kinase-inhibitorische Eigenschaften. Folgende in Tabelle 3-2 dargestellten pIC_{50} -Werte sind für die genannten Verbindungen hervorzuheben:

Tab. 3-2: pIC_{50} -Werte ausgewählter 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione an den am stärksten gehemmten Kinasen (Teil 1)

 <p style="text-align: center;">117b</p>	FLT3: 5.34; SRC: 5.54
 <p style="text-align: center;">11i</p>	SRC: 5.39
 <p style="text-align: center;">11p</p>	TIE2: 5.18; FLT3: 5.15; SRC: 5.03; VEGF-R2: 5.22

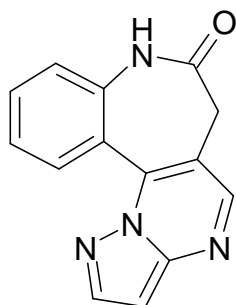
Tab. 3-2: pIC₅₀-Werte ausgewählter 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione mit den am stärksten gehemmten Kinasen (Teil 2)

 <p style="text-align: center;">13b</p>	EGFR: 5.49; IGF1-R: 5.13; VEGF-R2: 5.16; COT: 5.21; TIE2: 5.01
 <p style="text-align: center;">13c</p>	CDK2/CycA: 5.07; EGF-R: 5.14; EPHB4: 5.03; SRC: 5.15; VEGF-R2: 5.11; COT: 5.01; TIE2: 5.23
 <p style="text-align: center;">13d</p>	SRC: 5.15; VEGF-R2: 5.10; COT: 5.07; TIE2: 5.80

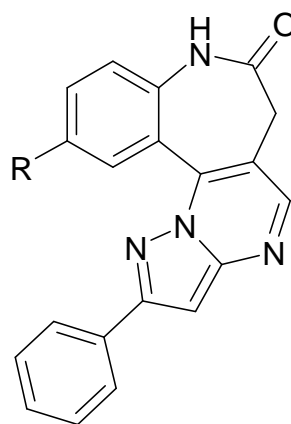
Bis auf Verbindung **13b** hemmen alle die SRC-Kinase im einstellig mikromolaren Bereich. Auch die Kinasen TIE2, VEGF-R2 und COT, eine Serin-/Threonin-Proteinkinase, werden von mehreren Substanzen im mikromolaren Bereich gehemmt.

3.1.4 Testergebnisse der neuen *d*-anellierten 1-Benzazepinone

Ein großer Teil der in dieser Arbeit erstmals beschriebenen anellierten Stickstoffhaltigen Heterozyklen wurde ebenfalls bei der ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH getestet. Mit den Heterozyklen **7b** und **10d** konnten aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in DMSO keine Testungen durchgeführt werden. Mit den anderen Heterozyklen erfolgte zunächst die Bestimmung der Restaktivitäten (Tabelle 6-22, Kap. 6.3.1). Die getesteten Kinasen zeigten bei Einwirkung von **7a**, **7c**, **8a-c**, **9b**, **9c** und **10e** Restaktivitäten $\geq 49\%$, so dass von diesen Verbindungen keine IC_{50} -Werte bestimmt wurden. Bei Verbindung **10e** war auffällig, dass diese statt der erwünschten inhibitorischen Wirkung auf einige Kinasen eine Steigerung der Aktivität bewirkte. Hervorzuheben sind hier die Restaktivitäten von jeweils 142% bei AKT1 und TIE. Aufgrund relativ guter Hemmwirkungen der Verbindungen **9a**, **10a**, **10b** und **10c** wurden von diesen Substanzen anschließend IC_{50} -Werte bestimmt (Tabelle 6-23, Kap. 6.3.1). In Abbildung 3-6 sind die pIC_{50} -Werte der vier Verbindungen für ausgewählte Kinasen dargestellt.



9a

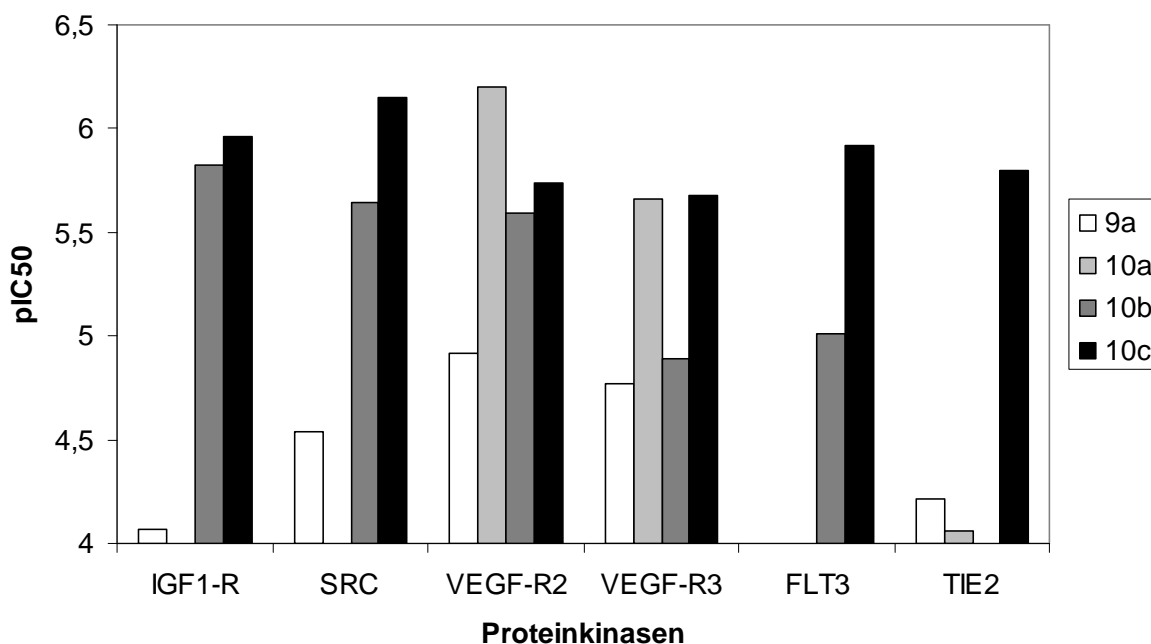


10a: R = H

10b: R = I

10c: R = Phenylethynyl

Abbildung 3-6: pIC₅₀-Werte der neuen Stickstoff-haltigen Heterozyklen an ausgewählten Kinasen^a

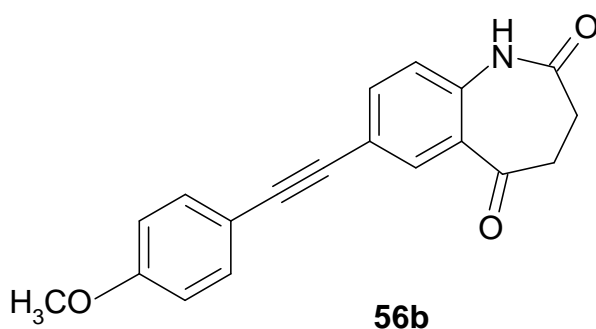


^a Ist für eine Kinase bei einer Verbindung keine Säule vorhanden, so bedeutet es, dass der pIC₅₀-Wert ≤ 4.0 liegt.

Die Verbindungen **10a** und **10c** zeigen mit pIC₅₀-Werten von 6.20 bzw. 6.15 Hemmeigenschaften im submikromolaren Bereich. Hierbei hemmt **10a** besonders den VEGF-R2 und **10c** die SRC-Kinase. Auffällig ist weiterhin die breite horizontale Hemmwirkung von **10c** auf sehr viele Kinasen. Aus Tabelle 6-23 (Kap. 6.3.1) kann man entnehmen, dass diese Verbindung neben den in Abbildung 3-6 dargestellten Kinasen weitere Enzyme (ARK5, CDK4/CycD1, EGF-R, EPHB4, MET, PDGFR-beta, COT, SAK) im mikromolaren Bereich hemmt. Das Hemmprofil dieser Verbindung ist therapeutisch als problematisch einzustufen, da auch die Insulin-Rezeptor-Kinase zu den von **10c** inhibierten Kinasen gehört. Verbindung **10a** hemmt dagegen relativ spezifisch VEGF-R2 und VEGF-R3 und hat für die INS-R-Kinase einen pIC₅₀-Wert ≤ 4 , also eine geringe Hemmwirkung. Der Vergleich der Inhibitionsprofile der in Position 2 unsubstituierten Verbindung **9a** mit den Analoga **10a** bis **10c** zeigt, dass sich der zusätzliche 2-Arylrest bei letzteren positiv auf die Kinase-inhibitorischen Eigenschaften auswirkt. Künftige Strukturmodifikationen sollten daher von der Struktur **10c** ausgehen und darauf ausgerichtet sein, die Inhibition der Insulin-Rezeptor-Kinase durch diese Verbindungen zu vermindern.

3.2 In vitro Antitumoraktivität

Verbindung **56b** wurde aufgrund ihrer viel versprechenden Testergebnisse in den Kinase Assays (siehe Kap. 3.1.1) für die Testung der in vitro Antitumoraktivität am NCI (National Cancer Institute, Bethesda, USA) ausgewählt.



Das NCI nahm die Substanz in ein in vitro Antitumorscreening auf und testete sie an 57 verschiedenen Tumorzelllinien. Dabei werden für jede Zelllinie GI_{50} -Werte bestimmt. Der GI_{50} -Wert gibt die Konzentration eines Inhibitors an, bei dem das Wachstum der Zelllinien um 50% gehemmt wird. Es wurden fünf verschiedene Konzentrationen für diese Bestimmung gewählt (10^{-8} bis 10^{-4} M). Die mittlere Antitumoraktivität einer Substanz wird als Mittelwert der GI_{50} -Werte aller Zelllinien berechnet und als Meangraph Midpoint (MG-MID) angegeben. Die Angaben aller GI_{50} -Werte und des MG-MID erfolgen als dekadische Logarithmen ($\log_{10} GI_{50}$). Ein $\log_{10} GI_{50}$ -Wert < -8.00 bedeutet, dass der GI_{50} -Wert für die getestete Substanz unterhalb der niedrigsten getesteten Konzentration von 10^{-8} M liegt. Liegt der $\log_{10} GI_{50}$ -Wert > -4.00 , so erfolgt eine 50% Hemmung erst oberhalb der höchsten getesteten Konzentration (10^{-4} M). Aus den ermittelten GI_{50} -Werten ergibt sich ein Substanz-spezifisches Selektivitätsprofil. Außerdem werden noch der TGI-Wert (TGI = „total growth inhibition“, entspricht der Konzentration eines Inhibitors, bei der eine 100%ige Wachstumshemmung erfolgt) sowie der LC_{50} -Wert (LC_{50} = „lethal concentration for 50%“, entspricht der Konzentration einer Substanz, bei der 50% der Zellen absterben) bestimmt. Beide Werte werden ebenfalls als dekadische Logarithmen angegeben.

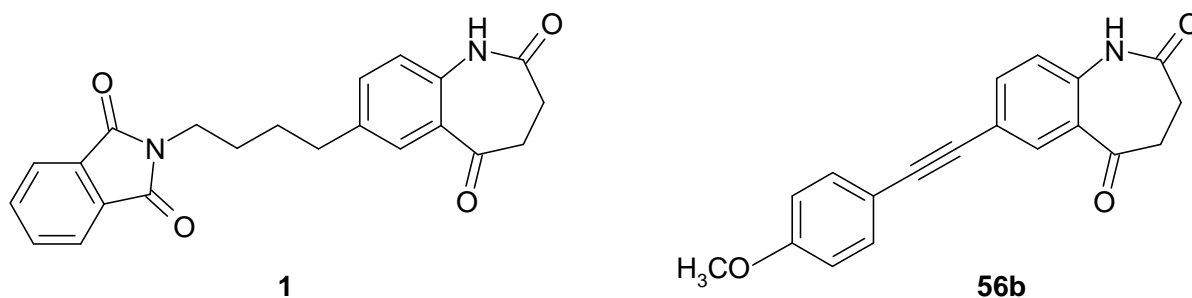
Verbindung **56b** zeigte in diesem Zelllinien-basierten Antitumorscreening nur schwache Wirkung (\log_{10} MG-MID = -4.03). Bemerkenswert ist allerdings die anti-

proliferative Aktivität für zwei der getesteten Leukämie-Zelllinien (CCRF-CEM, $\log_{10} \text{GI}_{50} = -5.43$ und HL-60(TB), $\log_{10} \text{GI}_{50} = -4.55$).

4 Zusammenfassung

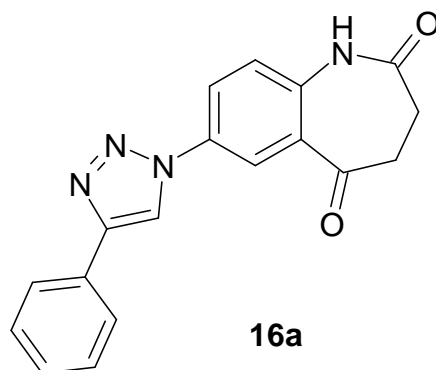
Ausgehend von der 1-Benzazepinon-Grundstruktur konnten im Rahmen dieser Arbeit neue Verbindungen erschlossen werden, die interessante Kinase-inhibitorische Eigenschaften zeigen. Die Testung der Kinase-inhibitorischen Aktivität erfolgte durch die Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg).

Einen Schwerpunkt bildete die Synthese von in 7-Position Alkynyl-substituierten 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen, die über die Sonogashira-Reaktion zugänglich waren. Hierbei stellte sich Verbindung **56b** als ein Multi-Kinase-Inhibitor mit interessantem Inhibitionsprofil heraus, der insgesamt ein breiteres Hemmprofil bei den getesteten Kinasen zeigt als die Leitstruktur **1**.

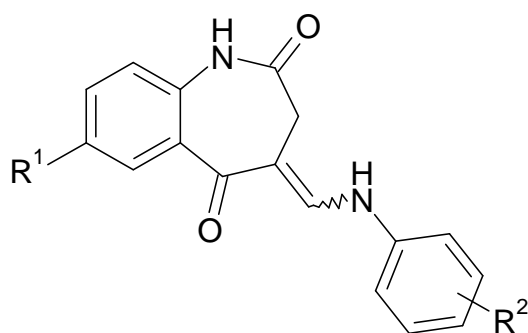


Aufgrund der viel versprechenden Ergebnisse in den Kinase Assays wurde Verbindung **56b** vom National Cancer Institute (Bethesda, USA) an 57 verschiedenen Krebszelllinien auf ihre in vitro Antitumoraktivität getestet. Hier zeigte die Verbindung bei insgesamt nur schwacher Wirkung eine deutliche antiproliferative Aktivität auf zwei Leukämie-Zelllinien.

Mit Verbindung **16a** konnte durch eine Mehrkomponentensynthese in einer Eintopf-Reaktion ein 1,2,3-Triazol mit 1-Benzazepinon-Grundstruktur erschlossen werden, das allerdings aufgrund seiner unzureichenden Löslichkeit in DMSO nicht zu Testungen herangezogen wurde.

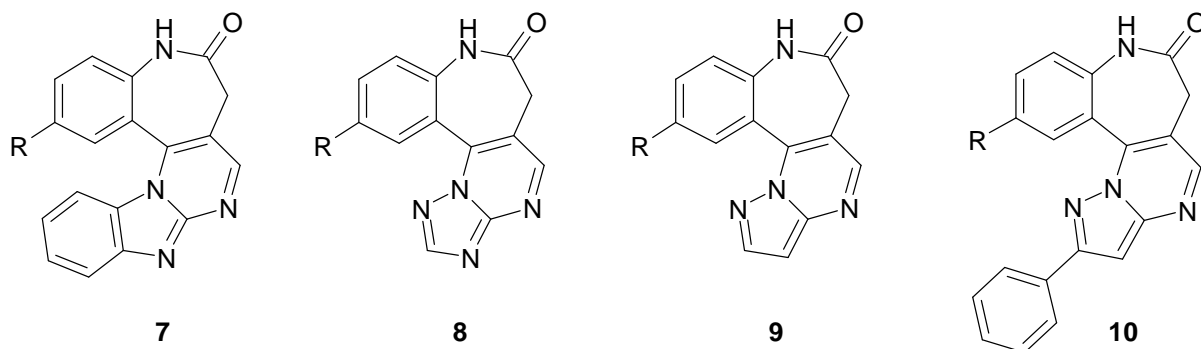


Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war die Synthese von 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen **11**, **13** und **117**, die Zwischenverbindungen auf dem Weg zu neuen α -anellierten 1-Benzazepinonen sein sollten. Bei der Bestimmung ihrer Kinase-inhibitorischen Aktivität zeigten einige Verbindungen interessante Inhibitionsprofile. Verbindung **117d** stach als besonders potenter Inhibitor hervor und überragte Leitstruktur **1** in den Kinase-inhibitorischen Aktivitäten vieler getesteter Kinasen. Weitere interessante Inhibitionsprofile zeigten außerdem die Verbindungen **117b**, **11i**, **11p**, **13b**, **13c** und **13d**.



	R ¹	R ²
117b	I	4-CH ₃
117d	I	3,5-di-Cl
11i	H	4-I
11p	H	3-OH
13b	Phenylethynyl	2-Cl
13c	Phenylethynyl	4-CH ₃
13d	Phenylethynyl	2-OCH ₃

Mit den Verbindungen **7**, **8**, **9** und **10** konnten im Rahmen dieser Arbeit erstmals beschriebene neue α -anellierte 1-Benzazepinone erschlossen werden. Von diesen neuen Stoffklassen zeigten **9a** und **10a-c** gute Kinase-inhibitorische Eigenschaften. Hierbei waren die Verbindungen **10a-c** mit dem zusätzlichen Arylrest in Position 2 der unsubstituierten Verbindung **9a** in ihrer Kinase-inhibitorischen Aktivität überlegen.



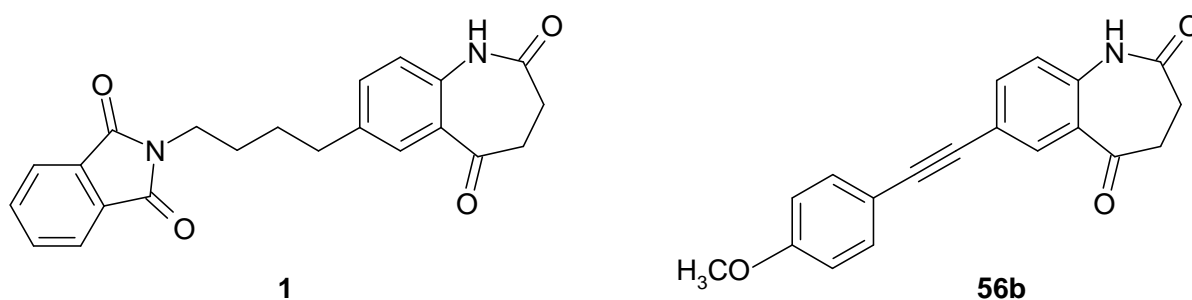
9a: R = H, **10a:** R = H, **10b:** R = I, **10c:** R = Phenylethynyl

Weitere ausgewählte Vertreter der oben erwähnten Verbindungsgruppen befinden sich derzeit beim National Cancer Institute und werden auf ihre in vitro Antitumoraktivität getestet.

5 Summary

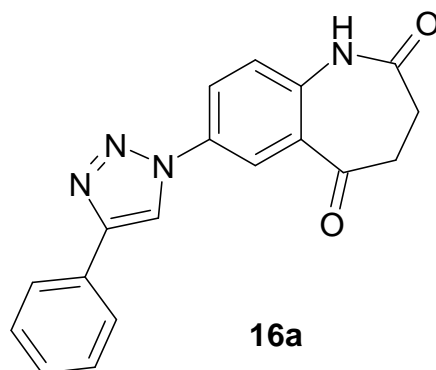
Based on the 1-benzazepinone skeletal structure new compounds with interesting kinase inhibitory activities were developed. The tests of the kinase inhibitory activities were carried out by the company ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg).

A major focus was set on the synthesis of 7-alkynyl-substituted 3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepine-2,5-diones which were prepared via the Sonogashira reaction. Among these compounds, **56b** turned out to be a multi kinase inhibitor with an interesting inhibition profile. All in all, compound **56b** showed a broader selectivity profile towards the tested kinases than the lead structure **1**.

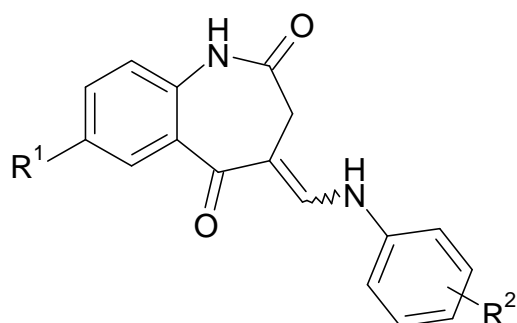


Because of the promising kinase assay results compound **56b** was tested by the National Cancer Institute (Bethesda, USA) on 57 cancer cell lines for in vitro antitumor activity. Exhibiting an overall low growth inhibition, **56b** showed a significant antiproliferative activity on two leukaemia cell lines.

Compound **16a** was synthesized as a new 1,2,3-triazole based on the 1-benzazepinone scaffold by a multi component synthesis in an one-pot reaction. Because of its poor solubility in DMSO it was not screened in biological assays.

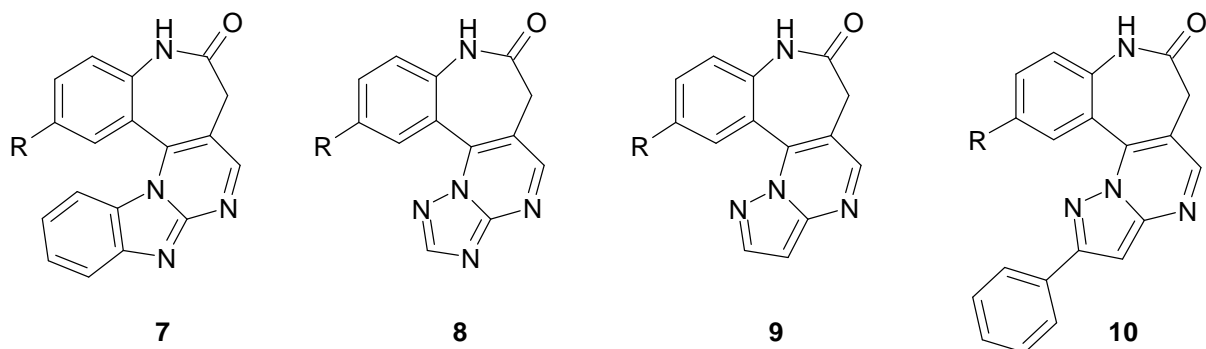


The preparation of the 4-(anilinomethylene)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepine-2,5-diones **11**, **13** and **117** as intermediates for new *d*-fused 1-benzazepinones was another main research topic. Some of these compounds showed very interesting inhibition profiles. Compound **117d** stood out as a potent inhibitor and outmatched lead structure **1** in the inhibitory activities for various tested kinases. Further interesting inhibitory profiles were exhibited by the compounds **117b**, **11i**, **11p**, **13b**, **13c** and **13d**.



	R ¹	R ²
117b	I	4-CH ₃
117d	I	3,5-di-Cl
11i	H	4-I
11p	H	3-OH
13b	phenylethynyl	2-Cl
13c	phenylethynyl	4-CH ₃
13d	phenylethynyl	2-OCH ₃

The compounds **7**, **8**, **9** and **10** described in this work for the first time represent new classes of *d*-fused 1-benzazepinones. Among these, **9a** and **10a-c** displayed good kinase inhibitory activities. Of note, the compounds **10a-c** with the additional aryl function in position 2 were superior to compound **9a** regarding their kinase inhibitory activities.



9a: R = H, **10a:** R = H, **10b:** R = I, **10c:** R = phenylethynyl

Other selected members of the new structural classes mentioned above are currently under investigation at the National Cancer Institute for in vitro antitumor activity towards various tumor cell lines.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Mikrowelle:

CEM Fokussiertes MikrowellenTM Synthese System, Typ Discover; Chem DriverTM Application Software Program; Reaktionsgefäße: 10 ml mit Teflonseptum (geschlossenes System); Fa. CEM GmbH, Kamp-Lintfort

Jun-Air Kompressor, Blue Line Model 4; Fa. Jun-Air International, Nørresundby, Dänemark

Schmelzpunkte:

Electrothermal 1A 9100, Barnstead International, Southend-on-Sea, Essex, Großbritannien

IR-Spektren:

Thermo Nicolet FT-IR 200 (vermessen als KBr-Presslinge); Fa. Thermo Nicolet, Madison, WI, USA

Kernresonanzspektroskopie:

¹H-NMR-Spektren (400 MHz oder 600 MHz)

Bruker Avance DRX-400; Bruker Avance II-600, Lösungsmittel: [D₆]-DMSO, CDCl₃ oder CF₃COOD; Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS); Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm mit δ -Werten bezogen auf TMS; Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration; Abkürzungen für Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, m = Multiplett; br = vorliegendes Signal tritt verbreitert auf. Die Angabe einer Signalmultiplizität in Anführungszeichen bedeutet, dass die im Spektrum sichtbare Aufspaltung des Signals von der zu erwartenden Multiplizität aufgrund der Auflösung des Spektrums abweicht.

¹³C-NMR-Spektren (100.6 MHz oder 150.9 MHz)

Bruker Avance DRX-400; Bruker Avance II-600, Lösungsmittel: [D₆]-DMSO, CDCl₃ oder CF₃COOD; Innerer Standard: Tetramethylsilan; Angabe der chemischen

Verschiebungen in ppm mit δ -Werten bezogen auf TMS, der Zusatz (2 C) weist auf ein überlagertes Signal magnetisch äquivalenter ^{13}C -Kohlenstoffatome hin. Die Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt und zusätzlich als DEPT-Spektren aufgenommen.

Elementaranalysen:

CE Instruments FlashEA[®] 1112 Elementar Analyzer, Fa. C₃ Analysentechnik GmbH, Haar bei München; Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent.

Massenspektrometrie:

Finnigan-MAT 95; Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV; hochauflösendes Massenspektrum (HRMS).

Dünnschichtchromatographie:

DC-Mikrokarten Polygram[®] Sil G/UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel, 40 × 80 mm; Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und 366 nm.

Säulenchromatographie:

Lösung der Substanzen in Aceton oder Adsorption der Substanzen an Kieselgel 60 Å; Säulenfüllung: Kieselgel 60 (unter 0.063 mm), Fa. Merck., Darmstadt; Säulendurchmesser: 2 cm, Füllhöhe: 12 cm.

Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC):

Elite LaChrom Anlage der Firma Merck/Hitachi, Darmstadt: Pump L-2130, Autosampler L-2200, Diode Array Detector L-2450, OrganizerBox L-2000, Column Oven L-2300; Trennsäule Merck LiChroCART 125-4, LiChrosphere 100, RP 18, 5 μm , Fa. Merck Darmstadt

Probenvorbereitung: ca. 1 mg Substanz werden in 1000 μl DMSO gelöst. 200 μl dieser Stammlösung werden mit DMSO zu 800 μl ergänzt. Die gemessene Adsorption sollte in einem Bereich von 300 bis 800 mAU liegen. Bei abweichenden Werten wird die Stammlösung entsprechend weniger bzw. stärker verdünnt, bis der gewünschte Absorptionsbereich vorliegt; Injektionsvolumen: 10 μl ; Flussrate: 1.000 ml/min, isokratisch; Gesamtlaufzeit: 15 min; Nettoretentionszeit (t_s), Totzeit (t_m)

bezogen auf DMSO; Temperatur des Säulenofens: 40 °C; Detektion: (DAD) bei 254 und 280 nm; Auswertung: 100%-Methode, Software EZ Chrom Elite Client/Server Version 3.1.3, Integrationsausschluss 1.5 min, Threshold 500; Elutionsmittel: Acetonitril-Wasser- und Acetonitril-Wasser/TFA (pH = 1.5)-Gemische; Herstellung H₂O/TFA (pH = 1.5): Aqua bidest. wird mit Trifluoressigsäure auf pH 1.5 eingestellt.

Präparative Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC):

LaPrep Anlage der Firma Merck, Darmstadt: LaPrep P110 Preparative HPLC Pump, Probenschleife der Firma Knauer, Berlin, max. Injektionsvolumen 5 µl, LaPrep P216 Elektrischer Ventilantrieb für 17-Port-Ventile für die Fraktionssammlung, LaPrep P311 Spektralphotometer, Säulenrohr: Kurzversion 125 mm, Innendurchmesser 25 mm, Säule gepackt mit Selbstfüllstand NW25 zum Packen und Betreiben von präparativen Hochleistungssäulen mit 25 mm Innendurchmesser, Säulenmaterial: LiChrospher[®] 100 RP-18, 12 µm der Firma Merck, Darmstadt, Software: LaPrep/WellChrom für EZChrom, Version 3.1.2, Probenvorbereitung: ca. 30 mg Substanz werden in 3 ml DMSO gelöst und in die Probenschleife injiziert, Flussrate: 40 ml/min. Detektion erfolgt bei 254 nm.

Röntgenstrukturanalysen:

Die Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers (Bruker SMART 1000 CCD) gebracht und mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen. Strukturverfeinerung und weitere numerische Einzelheiten sind den analytischen Daten der entsprechenden Verbindung zu entnehmen.

Programmsystem: SHELXL-97 (G.M. Sheldrick, Universität Göttingen)

Trocknung von Lösungsmitteln:

Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte in Anlehnung an publizierte Methoden.¹⁴⁴

6.2 Synthese/Analytische Daten

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Synthese der 7-Alkynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione (**56a-g**)

301.1 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**), 14 mg (0.02 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (**25**) und 7.6 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)iodid werden in 20 ml Triethylamin unter Stickstoff bei 50 °C gerührt. Es werden langsam 3.5 mmol Alkin **54a-g** hinzugefügt, und es wird solange gerührt, bis laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle keine Fluoreszenzmin- derung durch das Edukt mehr zu detektieren ist. Die Reaktionszeiten der nach dieser Vorschrift dargestellten Verbindungen sind der Tabelle 2-1, Kapitel 2.1.3 zu entnehmen. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Aceton versetzt und anschließend filtriert. Zum Filtrat werden etwa 1.5 g Kieselgel 60 für die Säulenchromatographie hinzugefügt, und die Mischung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird vorsichtig auf eine Säule gegeben und durch Säulenchroma- tographie bzw. flash-Chromatographie aufgetrennt. Das Kieselgel zum Packen der Säule wird in einem Gemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) aufgeschlemmt. Als Elutionsmittel wird zunächst ein Gemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) verwen- det. Nachdem die Fraktionen einer Verunreinigung die Säule verlassen haben, wird der Ethylacetat-Anteil des Elutionsmittels schrittweise erhöht, um das gewünschte Produkt von der Säule zu eluieren. Die Fraktionen des isolierten Produktes werden vereinigt und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2): Synthese der 2-(Phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one (**4d, e**)

137.7 mg (0.5 mmol) 7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**) werden mit 0.75 mmol Phenylhydrazin-Hydrochlorid **101d, e** und 61.5 mg (0.75 mmol) Natriumacetat in 5 ml Eisessig für eine Stunde bei 70-80 °C gerührt. Nach Zugabe von 0.05 ml konzentrierter Schwefelsäure wird für eine weitere Stunde bei 70-80 °C gerührt. Bei der Reaktion mit **101e** unterbleibt die Zugabe von konzen- trierter Schwefelsäure. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird in 10 ml 5%ige Natriumacetat-Lösung gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3): Synthese der 2-(Phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one (**4a-c**)

0.6 mmol 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**103a-c**) werden mit 8.4 mg (0.012 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (**25**) und 4.6 mg (0.024 mmol) Kupfer(I)iodid in 12 ml Triethylamin unter Stickstoff bei 50 °C gerührt. Es werden langsam 197.7 µl (1.8 mmol) Phenylacetylen (**54c**) hinzugefügt, und es wird solange gerührt, bis laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr zu detektieren ist. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 ml Aceton versetzt und anschließend filtriert. Zum Filtrat werden etwa 1 g Kieselgel 60 für die Säulenchromatographie hinzugefügt, und die Mischung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird vorsichtig auf eine Säule gegeben und durch Säulenchromatographie bzw. flash-Chromatographie aufgetrennt. Das Kieselgel zum Packen der Säule wird in einem Gemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) aufgeschlemmt. Als Elutionsmittel wird zunächst ein Gemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) verwendet. Nachdem die Fraktionen einer Verunreinigung die Säule verlassen haben, wird der Ethylacetat-Anteil des Elutionsmittels schrittweise erhöht, um das gewünschte Produkt von der Säule zu eluieren. Die Fraktionen des isolierten Produktes werden vereinigt und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4): Synthese der 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one (**103a-c**)

451.6 mg (1.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) werden mit 2.25 mmol Phenylhydrazin **101a** bzw. Phenylhydrazin-Hydrochlorid **101b-c** und 184.5 mg (2.25 mmol) Natriumacetat in 15 ml Eisessig für eine Stunde bei 70-80 °C gerührt. Nach Zugabe von 0.15 ml konzentrierter Schwefelsäure wird für eine weitere Stunde bei 70-80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird in 30 ml 5%ige Natriumacetat-Lösung gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Synthese der 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione (**115a-f**)

1 mmol des 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dions **14a-c**, **56b-c** oder **56e** wird für eine Stunde bei 115-120 °C in 3.75 ml *N,N*-Dimethylformamid/dimethylacetal gerührt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz 12 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6): Synthese der 4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione (**117a-e**, **11a-u**, **13a-f**)

Zu einer Lösung aus 1 mmol 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion **115a-f** in 4 ml Eisessig wird 1 mmol Anilin **121a-u** hinzugefügt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 15-30 Minuten findet eine Präzipitation statt. Es wird weitergerührt, bis laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle keine Fluoreszenzminderung mehr durch das Edukt zu detektieren ist. Die Reaktionszeiten der nach dieser Vorschrift dargestellten Verbindungen sind der Tabelle 2-3, Kapitel 2.4.3 zu entnehmen. Die Mischung wird in 30 ml eiskaltes Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

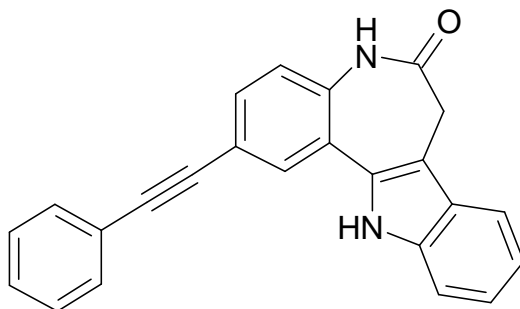
Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7): Synthese der anellierten Stickstoff-haltigen Heterozyklen (**8a-c**, **7a-c**, **9a-c**, **10a-e**)

0.9 mmol eines 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dions **115a-e** und 0.92 mmol eines fünfgliedrigen Stickstoffheterozyklus **137**, **143**, **144a**, **b** werden in einem Mikrowellengefäß in 4 ml Eisessig gelöst. Die Mischung wird für 10 Minuten in der Mikrowelle bei 120 °C bzw. 140 °C, 150 Watt, 300 Psi (Maximaldruck) gerührt. Wenn laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle kein Edukt **115a-e** mehr zu detektieren ist, wird der Ansatz auf 10 ml Eiswasser gegeben und mit 2M-Natronlauge neutralisiert (pH = 6-7), ansonsten wird für weitere 10 Minuten unter obigen Bedingungen in der Mikrowelle gerührt. Die Mischung wird für 6 Stunden in den Kühlschrank gestellt, der Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol oder Ethylacetat umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV 8): Synthese von Hydroxyverbindungen (**14d**, **147**)

1 mmol 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14c**) oder 11-Methoxy-2-phenyl-6,8-dihydro-7*H*-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-7-on (**10e**) wird unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml getrocknetem Dichlormethan gerührt. Es

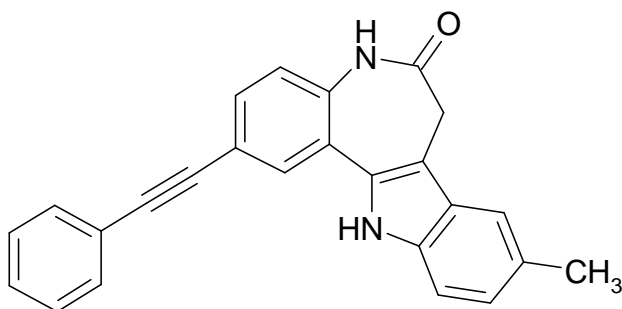
werden 386 μl (4 mmol) Bortribromid hinzugegeben und für 1 $\frac{1}{2}$ Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird weitere 2 Stunden gerührt. Man gießt auf 20 ml Wasser und extrahiert die wässrige Phase fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt.

2-(Phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4a**)

Nach AAV 3 aus 224.5 mg (0.6 mmol) 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**103a**) und 197.7 μ l (1.8 mmol) Phenylacetylen (**54c**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 111.9 mg (53.5%) eines beigen Pulvers.

Schmp.: ab 272.4 °C beginnende Zersetzung, bei 274.5 °C rötlich-schwarze Schmelze; IR (KBr): 3221 cm^{-1} (NH Indol und NH Lactam überlagert), 1643 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.58 (s, 2 H, CH_2), 7.09 („dt“, 1 H, $J = 1.0/7.1/7.8$ Hz, ArH), 7.20 („dt“, 1 H, $J = 1.3/7.1/8.3$ Hz, ArH), 7.30 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.41 - 7.48 (m, 4 H, ArH), 7.55 (dd, 1 H, $J = 2.0/8.3$ Hz, ArH), 7.57 - 7.59 (m, 2 H, ArH), 7.68 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.98 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.29 (s, 1 H, NH Lactam), 11.69 (s, 1 H, NH Indol); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.7 (sek. C), 111.5, 118.0, 119.2, 122.4, 122.5, 128.7, 128.8 (2 C), 129.8, 130.6, 131.2 (2 C) (tert. C), 89.0 ($-\text{C}\equiv$), 89.1 ($-\text{C}\equiv$), 107.8, 117.2, 122.2, 122.9, 126.4, 131.5, 135.5, 137.5, 171.3 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ [348.40]: ber. C: 82.74, H: 4.63, N: 8.04; gef. C: 82.41, H: 4.62, N: 7.74; HPLC: t_s : 3.77 min; Reinheit: 99.3%/99.4% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

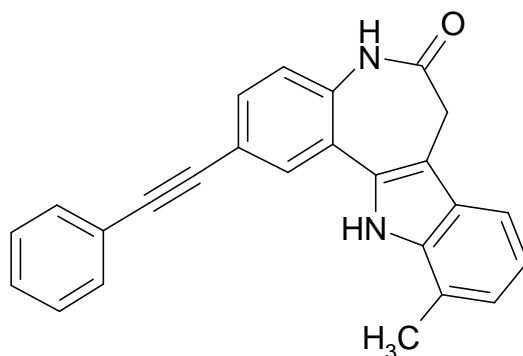
9-Methyl-2-(phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4b**)



Nach AAV 3 aus 310.0 mg (0.8 mmol) 2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**103b**) und 263.6 μ l (2.4 mmol) Phenylacetylen (**54c**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 32.7 mg (11.3%) eines beigen Pulvers.

Schmp.: ab 251.3 °C Zersetzung; IR (KBr): 3394 cm^{-1} (NH Indol), 3192 cm^{-1} (NH Lactam), 2360 cm^{-1} ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 1671 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.42 (s, 3 H, CH_3), 3.53 (s, 2 H, CH_2), 7.02 (dd, 1 H, $J = 1.3/8.6$ Hz, ArH), 7.29 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.33 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.43 - 7.48 (m, 4 H, ArH), 7.54 (dd, 1 H, $J = 2.0/8.3$ Hz, ArH), 7.56 - 7.59 (m, 2 H, ArH), 7.95 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.28 (s, 1 H, NH Lactam), 11.55 (s, 1 H, NH Indol); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 21.2 (prim. C), 31.7 (sek. C), 111.2, 117.6, 122.5, 124.1, 128.8, 128.8 (2 C), 129.8, 130.5, 131.2 (2 C) (tert. C), 89.0 ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 107.4, 117.2, 122.3, 123.1, 126.6, 127.8, 131.5, 135.5, 136.0, 171.3 (C Lactam) (quart. C) (ein quart. C nicht detektiert bei 576 Scans; eventuell überlagern sich Signale zweier quart. C-Atome bei 89.0 ppm; im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der strukturähnlichen Verbindung **4a** erscheinen Signale zweier quart. C-Atome sehr dicht nebeneinander bei 89.0 ppm und 89.1 ppm, die hier überlagert erscheinen könnten); $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ [362.42]: ber. C: 82.85, H: 5.01, N: 7.73; gef. C: 82.59, H: 5.02, N: 7.16; HPLC: t_s : 3.49 min; Reinheit: 99.4%/99.6% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

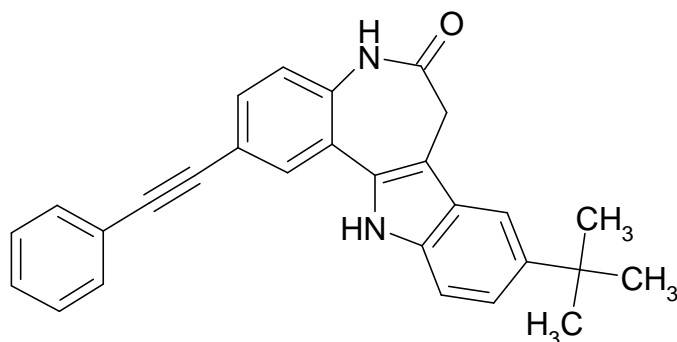
11-Methyl-2-(phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4c**)



Nach AAV 3 aus 232.9 mg (0.6 mmol) 2-Iod-11-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**103c**) und 197.7 μ l (1.8 mmol) Phenylacetylen (**54c**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 45.6 mg (21.0%) beige Kristalle.

Schmp.: ab 236.4 °C Zersetzung, bei 264.6 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3230 cm^{-1} (NH Indol und NH Lactam, überlagert), 1649 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.56 (s, 3 H, CH_3), 3.54 (s, 2 H, CH_2), 6.98 - 7.01 (m, 2 H, ArH), 7.29 (d, 1 H J = 8.6 Hz), 7.43 - 7.51 (m, 4 H, ArH), 7.55 (dd, 1 H, J = 1.8/8.6 Hz, ArH), 7.57 - 7.60 (m, 2 H, ArH), 8.10 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, ArH), 10.26 (s, 1 H, NH Lactam), 11.37 (s, 1 H, NH Indol); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 16.9 (prim. C), 31.7 (sek. C), 115.6, 119.4, 122.5, 123.0, 128.7, 128.8 (2 C), 130.3, 130.5, 131.2 (2 C) (tert. C), 89.0 ($-\text{C}\equiv$), 89.1 ($-\text{C}\equiv$), 108.5, 117.0, 121.0, 122.3, 123.1, 126.1, 131.4, 135.5, 137.1, 171.4 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ [362.42]: ber. C: 82.85, H: 5.01, N: 7.73; gef. C: 82.17, H: 4.80, N: 7.46; MS (EI): m/z (%) = 362 (100) $[\text{M}]^+$; HPLC: t_s : 7.29 min; Reinheit: 87.6%/89.5% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

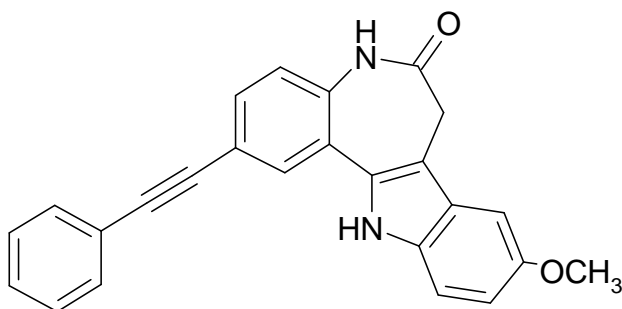
9-*tert*-Butyl-2-(phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4d**)



Nach AAV 2 aus 165.2 mg (0.6 mmol) 7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**) und 180.9 mg (0.9 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid (**101d**). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Ethanol erhält man 93.7 mg (28.2%) gelbe Kristalle.

Schmp.: ab 291.0 °C Zersetzung; IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (NH Indol und NH Lactam überlagert), 1648 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.58 (s, 2 H, CH₂), 7.28 - 7.30 (m, 2 H, ArH), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.41 - 7.48 (m, 3 H, ArH), 7.54 (dd, 1 H, *J* = 1.8/8.6 Hz, ArH), 7.56 - 7.59 (m, 2 H, ArH), 7.62 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz, ArH), 7.95 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 10.30 (s, 1 H, NH Lactam), 11.55 (s, 1 H, NH Indol); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3 C) (prim. C), 31.6 (sek. C), 111.1, 113.5, 120.7, 122.5, 128.8, 128.8 (2 C), 129.7, 130.4, 131.3 (2 C) (tert. C), 34.3 (*tert*-Butyl), 89.0 (-C≡), 108.0, 117.2, 122.3, 123.2, 126.2, 131.5, 135.4, 135.8, 141.7, 171.4 (C Lactam) (quart. C) (ein quart. C nicht detektiert bei 192 Scans; eventuell überlagern sich Signale zweier quart. C-Atome bei 89.0 ppm; im ¹³C-NMR-Spektrum der strukturähnlichen Verbindung **4a** erscheinen Signale zweier quart. C-Atome sehr dicht nebeneinander bei 89.0 ppm und 89.1 ppm, die hier überlagert erscheinen könnten); C₂₈H₂₄N₂O [404.50]: ber. C: 83.14, H: 5.98, N: 6.93; gef. C: 82.79, H: 6.03, N: 6.77; HPLC: *t*_s: 4.15 min; Reinheit: 99.2%/99.3% [ACN:H₂O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.07 min; 100%-Methode].

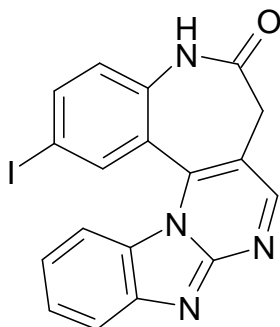
9-Methoxy-2-(phenylethynyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**4e**)



Nach AAV 2 aus 192.7 mg (0.7 mmol) 7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**) und 183.4 mg (1.05 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)hydrazin-Hydrochlorid (**101e**). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Ethanol/Toluol erhält man 121.6 mg (45.9%) beiges Pulver.

Schmp.: ab 265.3 °C Zersetzung; IR (KBr): 3205 cm⁻¹ (NH Indol und NH Lactam überlagert), 1644 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.57 (s, 2 H, CH₂), 3.82 (s, 3 H, CH₃), 6.84 (dd, 1 H, *J* = 2.3/8.6 Hz, ArH), 7.20 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 7.29 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.33 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.41 - 7.48 (m, 3 H, ArH), 7.54 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 7.56 - 7.59 (m, 2 H, ArH), 7.94 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 10.28 (s, 1 H, NH Lactam), 11.53 (s, 1 H, NH Indol); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.4 (prim. C), 31.7 (sek. C), 99.6, 112.3, 113.0, 122.5, 128.8, 128.8 (2 C), 129.7, 130.5, 131.3 (2 C) (tert. C), 89.0 (-C≡), 107.7, 117.2, 122.3, 123.1, 126.8, 132.0, 132.7, 135.4, 153.6, 171.4 (C Lactam) (quart. C) (ein quart. C nicht detektiert bei 288 Scans; eventuell überlagern sich Signale zweier quart. C-Atome bei 89.0 ppm; im ¹³C-NMR-Spektrum der strukturähnlichen Verbindung **4a** erscheinen Signale zweier quart. C-Atome sehr dicht nebeneinander bei 89.0 ppm und 89.1 ppm, die hier überlagert erscheinen könnten); C₂₅H₁₈N₂O₂ [378.42]; MS (EI): *m/z* (%) = 378 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 378.1368; gef. 378.1362; HPLC: *t*_s: 3.39 min; Reinheit: 99.5%/99.7% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

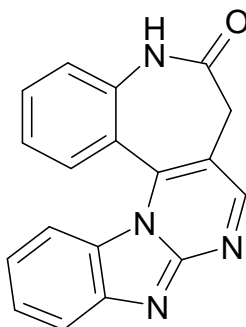
2-Iod-5,7-dihydro-6*H*-benzimidazo[2',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-6-on (**7a**)



Nach AAV 7 aus 356.2 mg (1 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 146.5 mg (1.1 mmol) 2-Aminobenzimidazol (**143**) bei 140 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 156.4 mg (36.7%) eines orangen Pulvers.

Schmp.: 356.5 °C beginnende Zersetzung, 374.0 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3209 cm⁻¹ (NH Lactam), 1683 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.33 (d, 1 H, *J* = 14.1 Hz, CH₂ teilweise überlagert vom H₂O-Peak), 3.71 (dd, 1 H, *J* = 1.5/14.2 Hz, CH₂), 7.18 - 7.25 (m, 3 H, ArH), 7.53 („dt“, 1 H, *J* = 1.5/8.1/8.3 Hz, ArH), 7.91 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.05 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.30 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.89 (s, 1 H, ArH), 10.55 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.6 (sek. C), 114.7, 120.0, 120.8, 125.2, 125.7, 137.3, 140.7, 155.4 (tert. C), 87.1, 116.8, 123.3, 126.8, 138.1, 140.6, 144.5, 151.2, 172.5 (C Lactam) (quart. C); C₁₈H₁₁IN₄O [426.21]; MS (EI): *m/z* (%) = 426 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 425.9978; gef. 425.9979; HPLC: *t*_S: 1.99 min; Reinheit: 99.6%/99.3% [ACN:H₂O-TFA (pH = 1-2) (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

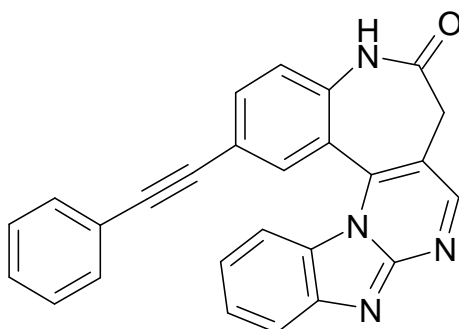
5,7-Dihydro-6*H*-benzimidazo[2',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-6-on (**7b**)



Nach AAV 7 aus 207.2 mg (0.9 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 133.2 mg (1 mmol) 2-Aminobenzimidazol (**143**) bei 140 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 27.5 mg (10.2%) gelb-oranges Pulver.

Schmp.: ab 308.3 °C färbt sich Substanz langsam dunkel, 334.1 °C Substanz ist gelbbraun, 351.6 °C Substanz ist braun (Zersetzung); IR (KBr): 3193 cm⁻¹ (NH Lactam), 1679 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR (CF₃COOD, 400 MHz): δ (ppm) = 3.94 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz, CH₂), 4.47 (d, 1 H, *J* = 14.7 Hz, CH₂), 7.79 - 7.80 (m, 2 H, ArH), 7.88 - 7.95 (m, 2 H, ArH), 8.13 - 8.17 (m, 1 H, ArH), 8.22 - 8.29 (m, 3 H, ArH), 9.48 (s, 1 H, ArH), 10.01 (s, NH Lactam, nur schwach zu erkennen wegen H/D-Tausch); ¹³C-NMR (CF₃COOD, 100.6 MHz): δ (ppm) = 37.0 (sek. C), 116.8, 118.8, 127.1, 128.1, 128.9, 131.6, 133.9, 138.3, 161.7 (tert. C), 122.7, 125.9, 127.7, 133.9, 139.4, 148.7, 149.3 (quart. C, ein C nicht detektiert bei 1000 Scans, eventuell liegt es unter den Quartetts der TFA); C₁₈H₁₂N₄O [300.31]; MS (EI): *m/z* (%) = 300 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 300.1011; gef. 300.1006; HPLC: *t*_s: 1.98 min; Reinheit: 99.9%/100.0% [ACN:H₂O/TFA (pH = 1-2) (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.07 min; 100%-Methode].

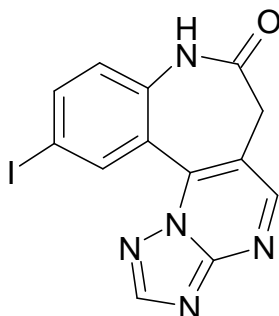
2-(Phenylethynyl)-5,7-dihydro-6H-benzimidazo[2',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-6-on (7c)



Nach AAV 7 aus 165.2 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methylen]-7-(4-phenylethynyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 66.6 mg (0.5 mmol) 2-Aminobenzimidazol (**143**) bei 140 °C in der Mikrowelle. Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 34.9 mg (17.4%) gelbe Nadeln.

Schmp.: 199.7 °C beginnende Zersetzung, 222.5 °C braun-orange Schmelze; IR (KBr): 3366 cm⁻¹ (NH Lactam), 1688 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.35 (d, 1 H, *J* = 14.7 Hz, CH₂, teilweise vom H₂O-Peak verdeckt), 3.75 (dd, 1 H, *J* = 1.8/14.4 Hz, CH₂), 7.18 - 7.25 (m, 2 H, ArH), 7.38 - 7.42 (m, 3 H, ArH), 7.48 - 7.54 (m, 4 H, ArH), 7.88 - 7.93 (m, 2 H, ArH), 8.15 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 8.91 (s, 1 H, ArH), 10.67 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.7 (sek. C), 114.7, 120.0, 120.9, 123.8, 125.7, 128.7 (2 C), 129.0, 131.3 (2 C), 132.2, 134.9, 155.4 (tert. C), 88.0 (-C≡), 89.7 (-C≡), 116.7, 117.0, 121.5, 121.8, 126.8, 138.5, 141.1, 144.5, 172.5 (C Lactam) (quart. C, ein C nicht detektiert bei 960 Scans); C₂₆H₁₆N₄O [400.43]; MS (EI): *m/z* (%) = 400 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 400.1324; gef. 400.1305; HPLC: *t*_s: 2.76 min; Reinheit: 99.7%/99.7% [ACN:H₂O (45:55); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

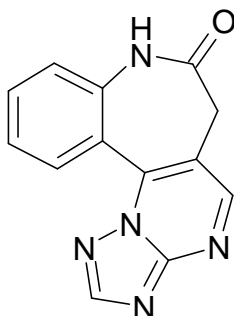
11-Iod-6,8-dihydro-7*H*-[1,2,4]triazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-7-on (**8a**)



Nach AAV 7 aus 356.2 mg (1 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 92.5 mg (1.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol (**137**) bei 140 °C in der Mikrowelle. Nach Aufkochen in Ethanol erhält man 251.3 mg (66.6%) eines beigen Pulvers.

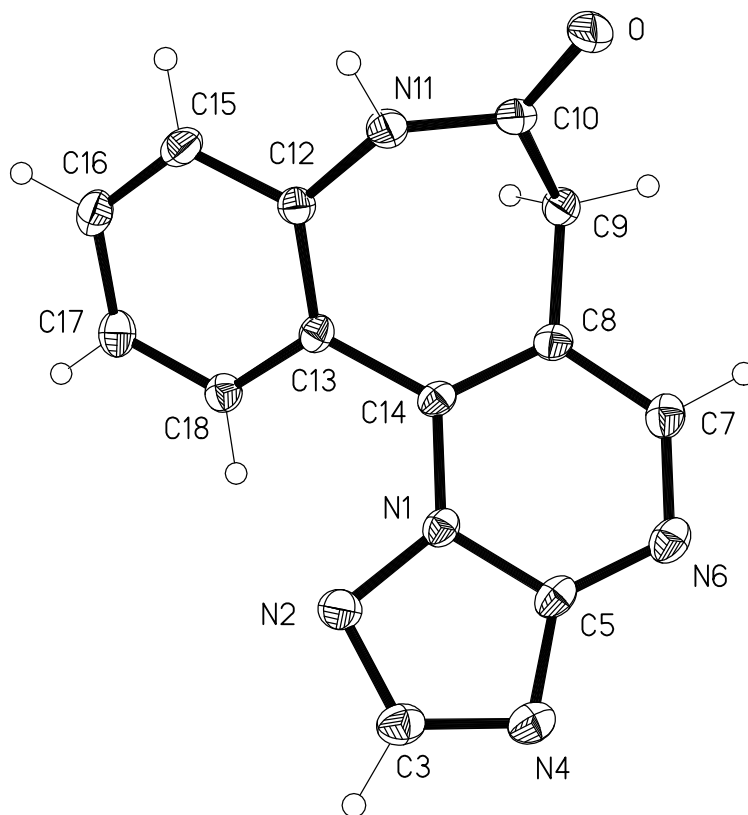
Schmp.: 328.0 °C beginnende Zersetzung, 355.7 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3205 cm⁻¹ (NH Lactam), 1678 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.41 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, CH₂), 3.81 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz, CH₂), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.99 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.74 (s, 1 H, ArH, teilweise überlagert mit einem d), 8.74 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH, teilweise überlagert mit einem s), 9.00 (s, 1 H, ArH), 10.56 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.7 (sek. C), 124.5, 139.0, 140.0, 154.9, 155.5 (tert. C), 86.9, 117.7, 121.8, 138.5, 140.7, 154.9, 171.5 (C Lactam) (quart. C); C₁₃H₈N₅O [377.14]; MS (EI): *m/z* (%) = 377 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 376.9774; gef. 376.9773; HPLC: *t*_s: 2.68 min; Reinheit: 99.7%/99.8% [ACN:H₂O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

6,8-Dihydro-7*H*-[1,2,4]triazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-7-on (**8b**)



Nach AAV 7 aus 207.2 mg (0.9 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 84.1 mg (1 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol (**137**) bei 140 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 120.9 mg (53.5%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 285.7 °C beginnende Zersetzung, 318.2 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3186 cm⁻¹ (NH Lactam), 1680 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.37 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, CH₂, teilweise überlagert vom H₂O-Peak), 3.80 (d, 1 H, *J* = 12.6 Hz, CH₂), 7.35 - 7.42 (m, 2 H, ArH), 7.67 („dt“, 1 H, *J* = 1.5/7.3/8.3 Hz, ArH), 8.45 (dd, 1 H, *J* = 1.5/8.1 Hz, ArH), 8.70 (s, 1 H, ArH), 9.00 (s, 1 H, ArH), 10.50 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.8 (sek. C), 122.5, 123.0, 131.1, 132.5, 154.8, 155.4 (tert. C), 117.6, 119.9, 138.7, 141.4, 154.9, 171.7 (C Lactam) (quart. C); C₁₃H₉N₅O [251.24]; MS (EI): *m/z* (%) = 251 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 251.0807; gef. 251.0802; HPLC: *t*_s: 3.41 min; Reinheit: 98.8%/99.9% [ACN:H₂O (15:85); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

Röntgenstruktur von Verbindung **8b**^a:

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Tab. 6-1: Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$	
Mr:	251.25	
Temperatur:	133(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	$P2_1/c$	
Gitterkonstanten:	$a = 10.6273(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.1765(7)$ Å	$\beta = 95.857(4)^\circ$
	$c = 14.0640(14)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$1067.02(18)$ Å ³	
Z:	4	

Dichte (berechnet):	1.564 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient:	0.107 mm ⁻¹
F (000):	520
Kristallgröße:	0.25 x 0.22 x 0.06 mm ³
θ-Bereich für die Datensammlung:	1.93 bis 30.51°
Index ranges:	-15≤h≤15, -10≤k≤10, -20≤l≤20
Zahl der Reflexe:	12014
Unabhängige Reflexe:	3257 [R(int) = 0.0636]
Vollständigkeit bis θ = 30.00°	99.9%
Absorptionskorrektur:	Keine
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Einschränkungen / Parameter:	3257 / 0 / 176
Goodness-of-fit on F ² :	1.047
Final R indices [I>2σ(I)]:	R1 = 0.0533, wR2 = 0.1230
R indices (alle Daten):	R1 = 0.0750, wR2 = 0.1309
Größte Differenzpeaks und Hohlräume:	0.456 und -0.276 e.Å ⁻³

Tab. 6-2: Bindungslängen [Å]^{a,b}

O-C(10)	1.2306(17)	C(8)-C(9)	1.4984(19)
N(1)-N(2)	1.3650(16)	C(9)-C(10)	1.510(2)
N(1)-C(14)	1.3767(17)	C(10)-N(11)	1.3579(18)
N(1)-C(5)	1.3903(17)	N(11)-C(12)	1.4118(18)
N(2)-C(3)	1.3339(19)	C(12)-C(15)	1.3997(19)
C(3)-N(4)	1.351(2)	C(12)-C(13)	1.4074(19)
N(4)-C(5)	1.3305(19)	C(13)-C(18)	1.4051(19)
C(5)-N(6)	1.344(2)	C(13)-C(14)	1.4723(18)
N(6)-C(7)	1.3147(18)	C(15)-C(16)	1.377(2)
C(7)-C(8)	1.416(2)	C(16)-C(17)	1.389(2)
C(8)-C(14)	1.3804(19)	C(17)-C(18)	1.384(2)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-3: Bindungswinkel [°]^{a,b}

N(2)-N(1)-C(14)	127.86(11)	O-C(10)-C(9)	122.45(13)
N(2)-N(1)-C(5)	109.66(11)	N(11)-C(10)-C(9)	116.55(12)
C(14)-N(1)-C(5)	122.47(12)	C(10)-N(11)-C(12)	126.69(13)
C(3)-N(2)-N(1)	101.16(12)	C(15)-C(12)-C(13)	119.90(13)
N(2)-C(3)-N(4)	117.27(14)	C(15)-C(12)-N(11)	116.49(13)
C(5)-N(4)-C(3)	102.44(12)	C(13)-C(12)-N(11)	123.45(12)
N(4)-C(5)-N(6)	127.92(13)	C(18)-C(13)-C(12)	118.24(12)
N(4)-C(5)-N(1)	109.45(13)	C(18)-C(13)-C(14)	120.60(12)
N(6)-C(5)-N(1)	122.59(13)	C(12)-C(13)-C(14)	121.13(12)
C(7)-N(6)-C(5)	115.29(12)	N(1)-C(14)-C(8)	114.80(12)
N(6)-C(7)-C(8)	125.16(14)	N(1)-C(14)-C(13)	121.40(12)
C(14)-C(8)-C(7)	119.44(13)	C(8)-C(14)-C(13)	123.74(12)
C(14)-C(8)-C(9)	120.55(12)	C(16)-C(15)-C(12)	120.72(14)
C(7)-C(8)-C(9)	119.97(12)	C(15)-C(16)-C(17)	120.00(14)
C(8)-C(9)-C(10)	110.24(11)	C(18)-C(17)-C(16)	120.01(14)
O-C(10)-N(11)	120.99(14)	C(17)-C(18)-C(13)	121.10(13)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab 6-4: Torsionswinkel [°]^{a,b}

C(14)-N(1)-N(2)-C(3)	177.91(13)	C(15)-C(12)-C(13)-C(18)	1.8(2)
C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	-0.59(14)	N(11)-C(12)-C(13)-C(18)	177.14(13)
N(1)-N(2)-C(3)-N(4)	-0.28(17)	C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	179.88(13)
N(2)-C(3)-N(4)-C(5)	1.04(18)	N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-4.8(2)
C(3)-N(4)-C(5)-N(6)	176.56(15)	N(2)-N(1)-C(14)-C(8)	176.15(13)
C(3)-N(4)-C(5)-N(1)	-1.33(15)	C(5)-N(1)-C(14)-C(8)	-5.53(18)
N(2)-N(1)-C(5)-N(4)	1.28(16)	N(2)-N(1)-C(14)-C(13)	-6.5(2)
C(14)-N(1)-C(5)-N(4)	-177.31(12)	C(5)-N(1)-C(14)-C(13)	171.81(12)
N(2)-N(1)-C(5)-N(6)	-176.74(13)	C(7)-C(8)-C(14)-N(1)	2.56(19)

C(14)-N(1)-C(5)-N(6)	4.7(2)	C(9)-C(8)-C(14)-N(1)	-179.51(12)
N(4)-C(5)-N(6)-C(7)	-177.92(14)	C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-174.71(13)
N(1)-C(5)-N(6)-C(7)	-0.3(2)	C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	3.2(2)
C(5)-N(6)-C(7)-C(8)	-2.8(2)	C(18)-C(13)-C(14)-N(1)	-39.28(19)
N(6)-C(7)-C(8)-C(14)	1.6(2)	C(12)-C(13)-C(14)-N(1)	142.73(13)
N(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-176.31(13)	C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	137.81(14)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	65.81(17)	C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-40.2(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-116.27(14)	C(13)-C(12)-C(15)-C(16)	-2.0(2)
C(8)-C(9)-C(10)-O	115.73(16)	N(11)-C(12)-C(15)-C(16)	-177.58(13)
C(8)-C(9)-C(10)-N(11)	-63.23(17)	C(12)-C(15)-C(16)-C(17)	0.7(2)
O-C(10)-N(11)-C(12)	172.23(14)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.7(2)
C(9)-C(10)-N(11)-C(12)	-8.8(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0.8(2)
C(10)-N(11)-C(12)-C(15)	-133.79(15)	C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	-0.5(2)
C(10)-N(11)-C(12)-C(13)	50.8(2)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-178.52(13)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-5: Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]^{a,b}

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(11)-H(011)...O#1	0.88(2)	1.96(2)	2.8357(16)	176.4(18)
C(9)-H(9B)...N(4)#2	0.99	2.49	3.3916(19)	150.7
C(17)-H(17)...O#3	0.95	2.66	3.1800(19)	115.2

Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x,-y+1,-z+1

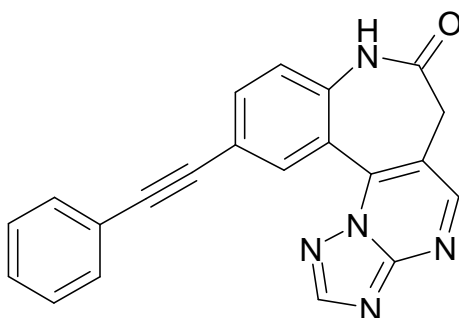
#2 x,-y+1/2,z+1/2

#3 x,-y+3/2,z-1/2

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

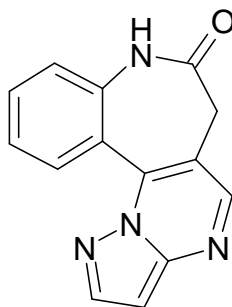
^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

11-(Phenylethynyl)-6,8-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (**8c**)



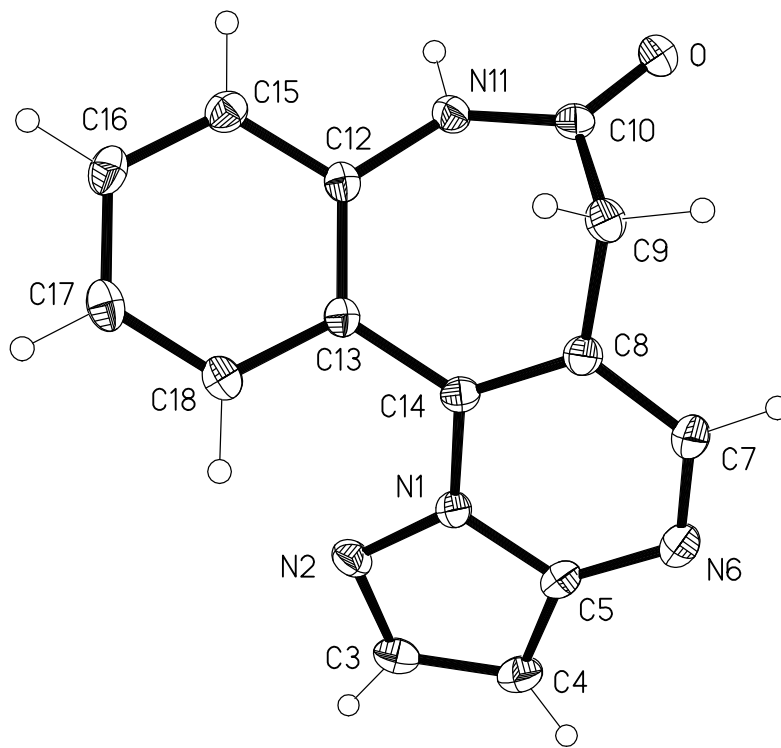
Nach AAV 7 aus 165.2 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(4-phenylethynyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 42.1 mg (0.5 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol (**137**) bei 140 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 104.8 mg (59.6%) orange Kristalle.

Schmp.: 249.2 °C beginnende Braunfärbung, 276.3 °C beginnende Zersetzung, 298.1 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3188 cm⁻¹ (NH Lactam), 1680 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.45 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, CH₂), 3.85 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, CH₂), 7.40 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.43 - 7.45 (m, 3 H, ArH), 7.57 - 7.60 (m, 2 H, ArH), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.60 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.74 (s, 1 H, ArH), 9.02 (s, 1 H, ArH), 10.69 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.8 (sek. C), 123.0, 128.8 (2 C), 129.0, 131.4 (2 C), 134.1, 134.9, 154.9, 155.5 (tert. C), 88.2 (-C≡), 89.5 (-C≡), 116.8, 117.6, 120.0, 121.9, 128.7, 138.8, 140.5, 171.5 (C Lactam) (quart. C); C₂₁H₁₃N₅O [351.36]; MS (EI): *m/z* (%) = 351 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 351.1120; gef. 351.1117; HPLC: *t*_s: 3.11 min; Reinheit: 98.1%/98.6% [ACN:H₂O (35:65); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

6,8-Dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (**9a**)

Nach AAV 7 aus 207.2 mg (0.9 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 76.4 mg (0.92 mmol) 3-Aminopyrazol (**144a**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 157.7 mg (70.0%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 285.5 °C orange Schmelze; IR (KBr): 3206 cm⁻¹ (NH Lactam), 1670 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.28 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, CH₂, teilweise überlagert vom H₂O-Peak), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 1.8/13.6 Hz, CH₂), 6.86 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 7.34 - 7.38 (m, 2 H, ArH), 7.63 („dt“, 1 H, *J* = 1.5/7.6/8.1 Hz, ArH), 8.24 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 8.49 (dd, 1 H, *J* = 1.5/8.1 Hz, ArH), 8.65 (s, 1 H, ArH), 10.41 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.8 (sek. C), 97.0, 122.4, 122.8, 130.9, 131.8, 144.2, 149.5 (tert. C), 115.5, 120.6, 138.5, 139.3, 148.5, 172.2 (C Lactam) (quart. C); C₁₄H₁₀N₄O [250.26]: ber. C: 67.19, H: 4.03, N: 22.39; gef. C: 66.88, H: 4.04, N: 22.16; HPLC: t_s: 4.39 min; Reinheit: 99.3%/99.7% [ACN:H₂O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

Röntgenstruktur von Verbindung **9a^a**:

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Tab. 6-6: Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$	
Mr:	250.26	
Temperatur:	133(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P(-1)	
Gitterkonstanten:	$a = 4.8959(5)$ Å	$\alpha = 87.462(3)^\circ$
	$b = 7.3492(8)$ Å	$\beta = 84.014(3)^\circ$
	$c = 16.0393(17)$ Å	$\gamma = 84.124(3)^\circ$
Volumen:	$570.62(10)$ Å ³	
Z:	2	

Dichte (berechnet):	1.457 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient:	0.097 mm ⁻¹
F (000):	260
Kristallgröße:	0.35 x 0.15 x 0.05 mm ³
θ -Bereich für die Datensammlung:	1.28 bis 30.51°
Index ranges:	-6<=h<=6, -10<=k<=10, -22<=l<=22
Zahl der Reflexe:	7314
Unabhängige Reflexe:	3416 [R(int) = 0.0612]
Vollständigkeit bis $\theta = 30.00^\circ$	98.5%
Absorptionskorrektur:	Keine
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Einschränkungen / Parameter:	3416 / 0 / 176
Goodness-of-fit on F ² :	1.021
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1183
R indices (alle Daten):	R1 = 0.0718, wR2 = 0.1261
Größte Differenzpeaks und Hohlräume:	0.395 und -0.280 e.Å ⁻³

Tab. 6-7: Bindungslängen [Å]^{a,b}

O-C(10)	1.2351(14)	C(8)-C(9)	1.5012(17)
N(1)-N(2)	1.3572(14)	C(9)-C(10)	1.5099(17)
N(1)-C(14)	1.3814(15)	C(10)-N(11)	1.3469(17)
N(1)-C(5)	1.4029(17)	N(11)-C(12)	1.4166(15)
N(2)-C(3)	1.3452(18)	C(12)-C(15)	1.3948(17)
C(3)-C(4)	1.385(2)	C(12)-C(13)	1.4108(16)
C(4)-C(5)	1.3829(19)	C(13)-C(18)	1.4055(16)
C(5)-N(6)	1.3581(18)	C(13)-C(14)	1.4712(17)
N(6)-C(7)	1.3132(18)	C(15)-C(16)	1.3823(17)
C(7)-C(8)	1.4207(18)	C(16)-C(17)	1.3892(18)
C(8)-C(14)	1.3718(17)	C(17)-C(18)	1.3823(18)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-8: Bindungswinkel [$^{\circ}$]^{a,b}

N(2)-N(1)-C(14)	126.33(10)	O-C(10)-C(9)	122.59(12)
N(2)-N(1)-C(5)	111.77(10)	N(11)-C(10)-C(9)	115.77(11)
C(14)-N(1)-C(5)	121.67(11)	C(10)-N(11)-C(12)	127.76(11)
C(3)-N(2)-N(1)	103.37(11)	C(15)-C(12)-C(13)	119.69(11)
N(2)-C(3)-C(4)	114.18(13)	C(15)-C(12)-N(11)	116.40(10)
C(5)-C(4)-C(3)	104.53(13)	C(13)-C(12)-N(11)	123.75(11)
N(6)-C(5)-C(4)	131.81(13)	C(18)-C(13)-C(12)	118.20(11)
N(6)-C(5)-N(1)	122.02(12)	C(18)-C(13)-C(14)	120.32(11)
C(4)-C(5)-N(1)	106.14(12)	C(12)-C(13)-C(14)	121.47(11)
C(7)-N(6)-C(5)	116.03(12)	C(8)-C(14)-N(1)	115.91(11)
N(6)-C(7)-C(8)	124.68(13)	C(8)-C(14)-C(13)	123.49(11)
C(14)-C(8)-C(7)	119.65(12)	N(1)-C(14)-C(13)	120.59(11)
C(14)-C(8)-C(9)	120.21(11)	C(16)-C(15)-C(12)	121.05(11)
C(7)-C(8)-C(9)	120.10(12)	C(15)-C(16)-C(17)	119.64(12)
C(8)-C(9)-C(10)	108.76(11)	C(18)-C(17)-C(16)	120.11(12)
O-C(10)-N(11)	121.64(12)	C(17)-C(18)-C(13)	121.20(11)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-9: Torsionswinkel [$^{\circ}$]^{a,b}

C(14)-N(1)-N(2)-C(3)	175.37(11)	C(15)-C(12)-C(13)-C(18)	-2.84(18)
C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	0.92(13)	N(11)-C(12)-C(13)-C(18)	-178.20(11)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	-0.38(15)	C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	177.61(11)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.29(17)	N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	2.25(19)
C(3)-C(4)-C(5)-N(6)	-177.39(15)	C(7)-C(8)-C(14)-N(1)	0.48(18)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	0.81(15)	C(9)-C(8)-C(14)-N(1)	178.27(10)
N(2)-N(1)-C(5)-N(6)	177.30(12)	C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-179.90(12)
C(14)-N(1)-C(5)-N(6)	2.55(19)	C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	-2.11(18)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	-1.13(15)	N(2)-N(1)-C(14)-C(8)	-175.80(11)
C(14)-N(1)-C(5)-C(4)	-175.87(11)	C(5)-N(1)-C(14)-C(8)	-1.86(17)

C(4)-C(5)-N(6)-C(7)	176.35(14)	N(2)-N(1)-C(14)-C(13)	4.57(18)
N(1)-C(5)-N(6)-C(7)	-1.6(2)	C(5)-N(1)-C(14)-C(13)	178.51(11)
C(5)-N(6)-C(7)-C(8)	0.2(2)	C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	-139.17(13)
N(6)-C(7)-C(8)-C(14)	0.4(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	40.36(18)
N(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.44(13)	C(18)-C(13)-C(14)-N(1)	40.43(17)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	-68.22(15)	C(12)-C(13)-C(14)-N(1)	-140.03(12)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	109.56(13)	C(13)-C(12)-C(15)-C(16)	2.91(19)
C(8)-C(9)-C(10)-O	-111.39(14)	N(11)-C(12)-C(15)-C(16)	178.60(12)
C(8)-C(9)-C(10)-N(11)	68.25(15)	C(12)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.4(2)
O-C(10)-N(11)-C(12)	-178.53(12)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-2.0(2)
C(9)-C(10)-N(11)-C(12)	1.82(19)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	2.1(2)
C(10)-N(11)-C(12)-C(15)	139.87(14)	C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	0.40(18)
C(10)-N(11)-C(12)-C(13)	-44.6(2)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	179.95(12)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-10: Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]^{a,b}

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(11)-H(011)...O#1	0.874(16)	2.025(17)	2.8984(14)	177.5(16)
C(4)-H(4)...N(6)#2	0.95	2.51	3.4365(19)	164.3
C(7)-H(7)...N#3	0.95	2.61	3.4645(18)	150.2

Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,-y+1,-z

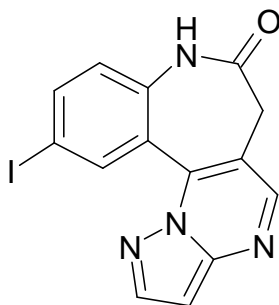
#2 -x,-y+1,-z+1

#3 x,y-1,z

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

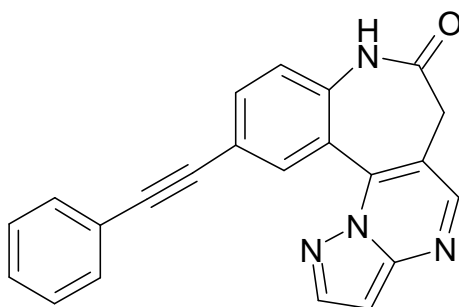
11-Iod-6,8-dihydro-7*H*-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-7-on (**9b**)



Nach AAV 7 aus 356.2 mg (1 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 91.4 mg (1.1 mmol) 3-Aminopyrazol (**144a**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 285.0 mg (75.8%) hellgelbe Kristalle.

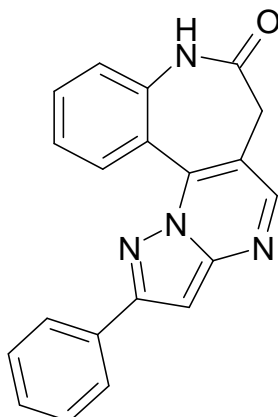
Schmp.: 323.8 °C beginnende Zersetzung, 336.1 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (NH Lactam), 1673 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.32 (d, 1 H, *J* = ca. 12.9 Hz, CH₂, teilweise überlagert vom H₂O-Peak), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 1.8/13.6 Hz, CH₂), 6.87 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 7.14 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.95 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.29 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 8.65 (s, 1 H, ArH), 8.79 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 10.47 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.7 (sek. C), 97.2, 124.5, 138.8, 140.0, 144.3, 149.6 (tert. C), 86.8, 115.7, 122.6, 137.9, 138.2, 148.5, 172.0 (C Lactam) (quart. C); C₁₄H₉IN₄O [376.15]; MS (EI): *m/z* (%) = 376 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 375.9821; gef. 375.9816; HPLC: *t*_s: 2.07 min; Reinheit: 98.7%/98.6% [ACN:H₂O (35:65); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

11-(Phenylethynyl)-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (9c)



Nach AAV 7 aus 165.2 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(4-phenylethynyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 41.5 mg (0.5 mmol) 3-Aminopyrazol (**144a**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 140.7 mg (80.3%) blassgelbe Kristalle.

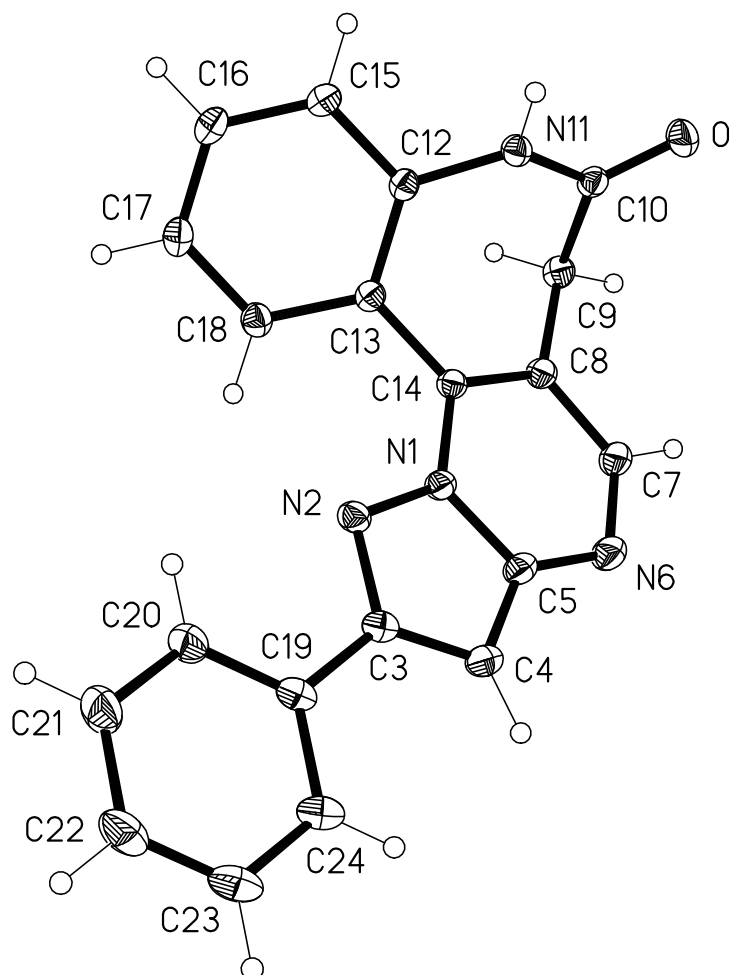
Schmp.: 315.1 °C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3194 cm⁻¹ (NH Lactam), 1679 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.35 (d, 1 H, *J* = 13.9 Hz, CH₂, teilweise überlagert vom H₂O-Peak), 3.72 (dd, 1 H, *J* = 1.5/13.9 Hz, CH₂), 6.88 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 7.38 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.42 - 7.46 (m, 3 H, ArH), 7.57 - 7.60 (m, 2 H, ArH), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.30 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 8.65 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.67 (s, 1 H, ArH), 10.60 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.8 (sek. C), 97.2, 122.9, 128.8 (2 C), 129.9, 131.4 (2 C), 134.0, 134.3, 144.3, 149.6 (tert. C), 88.4 (-C≡), 89.4 (-C≡), 115.6, 116.6, 120.7, 122.0, 138.4, 138.6, 148.5, 171.9 (C Lactam) (quart. C); C₂₂H₁₄N₄O [350.37]; MS (EI): *m/z* (%) = 350 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 350.1168; gef. 350.1160; HPLC: *t*_s: 3.21 min; Reinheit: 98.8%/99.1% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

2-Phenyl-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (**10a**)

Nach AAV 7 aus 207.2 mg (0.9 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 143.1 mg (0.9 mmol) 3-Phenyl-1H-pyrazol-5-amin (**144b**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 166.2 mg (56.6%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 316.3 °C orange-braune Schmelze; IR (KBr): 3201 cm^{-1} (NH Lactam), 1689 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.29 (d, 1 H, J = 13.6 Hz, CH_2), 3.68 (dd, 1 H, J = 1.1/13.6 Hz, CH_2), 7.35 - 7.52 (m, 6 H, ArH), 7.66 („dt“, 1 H, J = 1.5/8.3/8.7 Hz, ArH), 8.00 - 8.03 (m, 2 H, ArH), 8.61 - 8.64 (m, 2 H, ArH), 10.44 (s, 1 H, NH Lactam); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.9 (sek. C), 93.8, 122.5, 122.9, 126.1 (2 C), 128.8 (2 C), 129.0, 130.9, 131.9, 149.6 (tert. C), 115.7, 120.7, 132.4, 138.6, 139.1, 149.8, 154.4, 172.2 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ [326.35]: ber. C: 73.61, H: 4.32, N: 17.17; gef. C: 73.33, H: 4.39, N: 17.04; HPLC: t_{s} : 4.69 min; Reinheit: 99.9%/100.0% [ACN:H₂O (45:55); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

Röntgenstruktur von Verbindung **10a**^a:



^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Tab.6-11: Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	
Mr:	326.35	
Temperatur:	133(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P(-1)	
Gitterkonstanten:	$a = 8.4324(6)$ Å	$\alpha = 81.077(3)^\circ$
	$b = 8.5478(6)$ Å	$\beta = 76.885(3)^\circ$
	$c = 11.3435(6)$ Å	$\gamma = 78.261(3)^\circ$
Volumen:	774.54(9) Å ³	
Z:	2	
Dichte (berechnet):	1.399 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient:	0.090 mm ⁻¹	
F (000):	340	
Kristallgröße:	0.35 x 0.3 x 0.2 mm ³	
θ -Bereich für die Datensammlung:	1.86 bis 30.51°	
Index ranges:	-11 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16	
Zahl der Reflexe:	16851	
Unabhängige Reflexe:	4687 [R(int) = 0.0290]	
Vollständigkeit bis $\theta = 30.00^\circ$	99.5%	
Absorptionskorrektur:	Keine	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Einschränkungen / Parameter:	4687 / 0 / 230	
Goodness-of-fit on F ² :	1.050	
Final R indices [$ I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0419, wR2 = 0.1142	
R indices (alle Daten):	R1 = 0.0487, wR2 = 0.1203	
Größte Differenzpeaks und Hohlräume:	0.464 und -0.225 e.Å ⁻³	

Tab. 6-12: Bindungslängen [\AA]^{a,b}

O-C(10)	1.2240(11)	N(11)-C(12)	1.4152(11)
N(1)-N(2)	1.3548(10)	C(12)-C(15)	1.4036(12)
N(1)-C(14)	1.3761(10)	C(12)-C(13)	1.4077(11)
N(1)-C(5)	1.3983(11)	C(13)-C(18)	1.4095(12)
N(2)-C(3)	1.3570(11)	C(13)-C(14)	1.4707(11)
C(3)-C(4)	1.3981(13)	C(15)-C(16)	1.3824(13)
C(3)-C(19)	1.4707(12)	C(16)-C(17)	1.3954(13)
C(4)-C(5)	1.3878(12)	C(17)-C(18)	1.3824(12)
C(5)-N(6)	1.3547(12)	C(19)-C(20)	1.3932(14)
N(6)-C(7)	1.3175(12)	C(19)-C(24)	1.3987(12)
C(7)-C(8)	1.4194(12)	C(20)-C(21)	1.3894(13)
C(8)-C(14)	1.3772(12)	C(21)-C(22)	1.3876(15)
C(8)-C(9)	1.5022(11)	C(22)-C(23)	1.3828(17)
C(9)-C(10)	1.5144(12)	C(23)-C(24)	1.3920(13)
C(10)-N(11)	1.3654(11)		

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-13: Bindungswinkel [$^\circ$]^{a,b}

N(2)-N(1)-C(14)	125.87(7)	C(15)-C(12)-C(13)	119.65(8)
N(2)-N(1)-C(5)	111.89(7)	C(15)-C(12)-N(11)	116.57(7)
C(14)-N(1)-C(5)	122.17(7)	C(13)-C(12)-N(11)	123.69(7)
N(1)-N(2)-C(3)	104.40(7)	C(12)-C(13)-C(18)	118.52(8)
N(2)-C(3)-C(4)	112.37(8)	C(12)-C(13)-C(14)	120.41(7)
N(2)-C(3)-C(19)	118.34(8)	C(18)-C(13)-C(14)	121.06(7)
C(4)-C(3)-C(19)	129.29(8)	N(1)-C(14)-C(8)	115.81(8)
C(5)-C(4)-C(3)	105.24(8)	N(1)-C(14)-C(13)	120.42(7)
N(6)-C(5)-C(4)	132.18(9)	C(8)-C(14)-C(13)	123.76(7)
N(6)-C(5)-N(1)	121.74(8)	C(16)-C(15)-C(12)	120.82(8)
C(4)-C(5)-N(1)	106.08(8)	C(15)-C(16)-C(17)	119.83(8)

C(7)-N(6)-C(5)	116.32(8)	C(18)-C(17)-C(16)	120.05(8)
N(6)-C(7)-C(8)	124.45(8)	C(17)-C(18)-C(13)	121.08(8)
C(14)-C(8)-C(7)	119.45(8)	C(20)-C(19)-C(24)	118.92(9)
C(14)-C(8)-C(9)	119.90(8)	C(20)-C(19)-C(3)	120.44(8)
C(7)-C(8)-C(9)	120.63(8)	C(24)-C(19)-C(3)	120.64(9)
C(8)-C(9)-C(10)	108.76(7)	C(21)-C(20)-C(19)	120.50(9)
O-C(10)-N(11)	121.20(8)	C(22)-C(21)-C(20)	120.22(10)
O-C(10)-C(9)	123.28(8)	C(23)-C(22)-C(21)	119.77(9)
N(11)-C(10)-C(9)	115.51(7)	C(22)-C(23)-C(24)	120.34(9)
C(10)-N(11)-C(12)	127.26(7)	C(23)-C(24)-C(19)	120.24(10)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-14: Torsionswinkel [°]^{a,b}

C(14)-N(1)-N(2)-C(3)	-177.89(8)	C(5)-N(1)-C(14)-C(8)	3.07(12)
C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	-1.00(9)	N(2)-N(1)-C(14)-C(13)	0.53(13)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	1.16(10)	C(5)-N(1)-C(14)-C(13)	-176.05(8)
N(1)-N(2)-C(3)-C(19)	-178.02(7)	C(7)-C(8)-C(14)-N(1)	-1.83(12)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.89(11)	C(9)-C(8)-C(14)-N(1)	-179.97(7)
C(19)-C(3)-C(4)-C(5)	178.18(9)	C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	177.26(8)
C(3)-C(4)-C(5)-N(6)	179.97(10)	C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	-0.88(13)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	0.23(10)	C(12)-C(13)-C(14)-N(1)	137.90(8)
N(2)-N(1)-C(5)-N(6)	-179.28(8)	C(18)-C(13)-C(14)-N(1)	-41.35(12)
C(14)-N(1)-C(5)-N(6)	-2.26(14)	C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-41.15(12)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.49(10)	C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	139.60(9)
C(14)-N(1)-C(5)-C(4)	177.51(8)	C(13)-C(12)-C(15)-C(16)	-1.35(13)
C(4)-C(5)-N(6)-C(7)	-179.69(10)	N(11)-C(12)-C(15)-C(16)	-177.98(8)
N(1)-C(5)-N(6)-C(7)	0.01(14)	C(12)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.68(13)
C(5)-N(6)-C(7)-C(8)	1.23(15)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	1.75(13)
N(6)-C(7)-C(8)-C(14)	-0.30(15)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0.78(13)
N(6)-C(7)-C(8)-C(9)	177.83(9)	C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	-1.23(12)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	70.71(10)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	178.03(8)

C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-107.41(9)	N(2)-C(3)-C(19)-C(20)	1.44(13)
C(8)-C(9)-C(10)-O	115.03(9)	C(4)-C(3)-C(19)-C(20)	-177.58(10)
C(8)-C(9)-C(10)-N(11)	-63.44(10)	N(2)-C(3)-C(19)-C(24)	-178.45(8)
O-C(10)-N(11)-C(12)	171.43(8)	C(4)-C(3)-C(19)-C(24)	2.52(15)
C(9)-C(10)-N(11)-C(12)	-10.06(12)	C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.04(15)
C(10)-N(11)-C(12)-C(15)	-134.23(9)	C(3)-C(19)-C(20)-C(21)	-179.94(9)
C(10)-N(11)-C(12)-C(13)	49.29(12)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-1.04(17)
C(15)-C(12)-C(13)-C(18)	2.28(12)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	1.20(17)
N(11)-C(12)-C(13)-C(18)	178.66(7)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.29(16)
C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	-177.00(7)	C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	-0.80(15)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.62(12)	C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	0.96(14)
N(2)-N(1)-C(14)-C(8)	179.66(8)	C(3)-C(19)-C(24)-C(23)	-179.15(8)

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tab. 6-15: Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]^{a,b}

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(11)-H(011)...N(2)#1	0.887(13)	2.145(14)	2.9961(11)	160.6(12)
C(7)-H(7)...O#2	0.95	2.62	3.4637(11)	148.4
C(9)-H(9B)...O#2	0.99	2.44	3.3971(11)	162.8
C(4)-H(4)...N(6)#3	0.95	2.52	3.4541(13)	168.1
C(16)-H(16)...O#4	0.95	2.65	3.1981(12)	117.1

Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

#2 -x,-y+2,-z+1

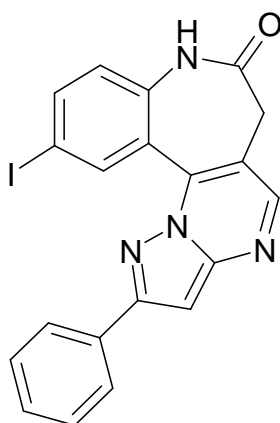
#3 -x,-y+1,-z+2

#4 x+1,y,z

^a Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

^b Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

11-Iod-2-phenyl-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on
(10b)

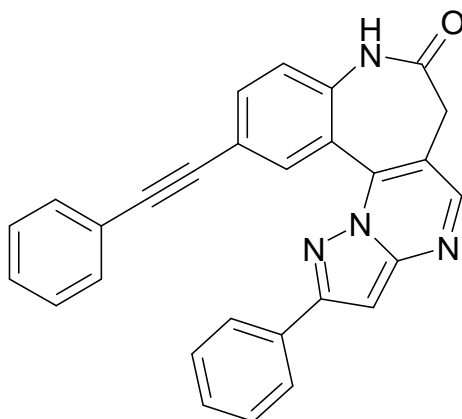


Nach AAV 7 aus 356.2 mg (1 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 174.9 mg (1.1 mmol) 3-Phenyl-1H-pyrazol-5-amin (**144b**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 347.8 mg (76.9%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 349.9 °C beginnende Zersetzung, 355.6 °C braun-schwarze Schmelze; IR (KBr): 3183 cm⁻¹ (NH Lactam), 1705 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.34 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, CH₂, teilweise überdeckt vom H₂O-Peak), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 1.0/13.9 Hz, CH₂), 7.16 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.37 (s, 1 H, ArH), 7.43 (tt, 1 H, *J* = 2.0/8.3 Hz, ArH), 7.49 - 7.53 (m, 2 H, ArH), 7.97 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.02 - 8.04 (m, 2 H, ArH), 8.64 (s, 1 H, ArH), 8.98 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH),

10.51 (s, 1 H, NH Lactam), ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.8 (sek. C), 93.9, 124.5, 126.0 (2 C), 128.9 (2 C), 129.1, 139.3, 140.0, 149.7 (tert. C), 86.7, 109.2, 115.8, 122.4, 132.4, 137.7, 138.3, 154.2, 171.9 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ [452.25]; MS (EI): m/z (%) = 452 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ ber. 452.0134; gef. 452.0137; HPLC: t_s : 6.15 min; Reinheit: 99.3%/98.6% [ACN:H₂O (45:55); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

2-Phenyl-11-(phenylethynyl)-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (10c)

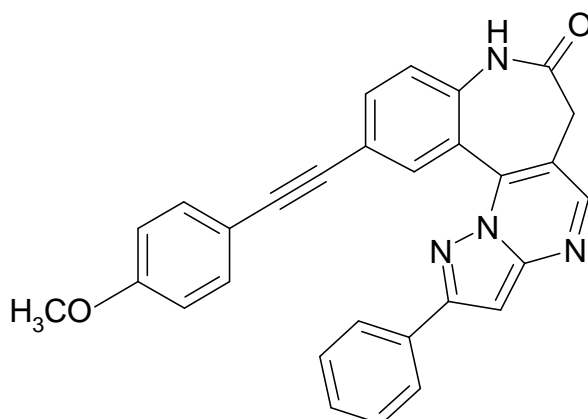


Nach AAV 7 aus 165.2 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(4-phenylethynyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 79.5 mg (0.5 mmol) 3-Phenyl-1H-pyrazol-5-amin (**144b**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 151.2 mg (70.9%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 333.3 °C beginnende Braunfärbung, 350.2 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3220 cm^{-1} (NH Lactam), 1680 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.36 (d, 1 H, J = 13.6 Hz, CH₂), 3.72 (d, 1 H, J = 13.9 Hz, CH₂), 7.38 - 7.46 (m, 6 H, ArH), 7.47 - 7.51 (m, 2 H, ArH), 7.56 - 7.59 (m, 2 H, ArH), 7.82 (dd, 1 H, J = 2.0/8.3 Hz, ArH), 8.01 - 8.03 (m, 2 H, ArH), 8.66 (s, 1 H, ArH), 8.79 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 10.61 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 35.8 (sek. C), 94.0, 122.9, 126.0 (2 C), 128.8 (2 C), 128.9 (2 C), 128.9, 129.0, 131.3 (2 C), 134.1, 134.2, 149.7 (tert. C), 88.4 (-C \equiv), 89.2 (-C \equiv), 115.7, 116.5, 120.7, 122.0,

132.3, 138.2, 138.6, 149.7, 154.3, 171.9 (C Lactam) (quart. C); $C_{28}H_{18}N_4O$ [426.47]: ber. C: 78.86, H: 4.25, N: 13.14; gef. C: 79.13, H: 4.31, N: 12.88; HPLC: t_s : 2.86 min; Reinheit: 99.9%/99.9% [ACN:H₂O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.07 min; 100%-Methode].

11-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-phenyl-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido-[5,4-d][1]benzazepin-7-on (**10d**)

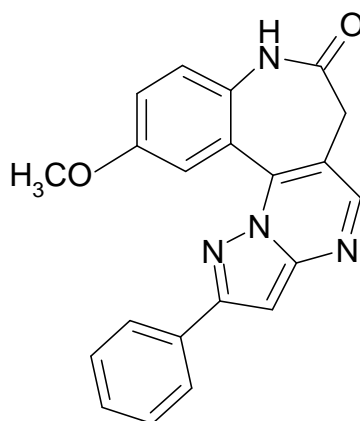


Nach AAV 7 aus 180.2 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methylen]-7-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115d**) und 79.5 mg (0.5 mmol) 3-Phenyl-1H-pyrazol-5-amin (**144b**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 149.3 mg (65.4%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: ab 302.0 °C beginnende Braunfärbung, 347.5 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3207 cm^{-1} (NH Lactam), 1679 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD , 400 MHz): δ (ppm) = 3.84 (d, 1 H, J = 14.4 Hz, CH_2), 4.05 (s, 3 H, CH_3), 4.23 (d, 1 H, J = 14.7 Hz, CH_2), 7.13 - 7.16 (m, 2 H, ArH), 7.52 - 7.63 (m, 7 H, ArH), 8.06 („dd“, 2 H, J = 2.0/8.1 Hz, ArH), 8.14 (d, 1 H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.98 (br s, 1 H, ArH), 9.08 (s, 1 H, ArH), (NH Lactam nicht detektiert, da H/D-Tausch mit CF_3COOD stattfindet); $^{13}\text{C-NMR}$ (CF_3COOD , 100.6 MHz): δ (ppm) = 57.5 (prim. C), 36.6 (sek. C), 86.9, 117.1 (2 C), 126.3, 128.8, 129.5 (2 C), 131.4 (2 C), 134.1 (2 C), 137.5, 137.9, 145.9 (tert. C), 114.7, 115.7, 116.2, 117.5, 118.6, 129.6, 131.0, 142.7, 162.0, 163.5, 164.6 (quart. C, 2 C nicht detektiert bei 2000 Scans aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses); $C_{29}H_{20}N_4O_2$ [456.50]; MS (EI): m/z (%) = 456 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI):

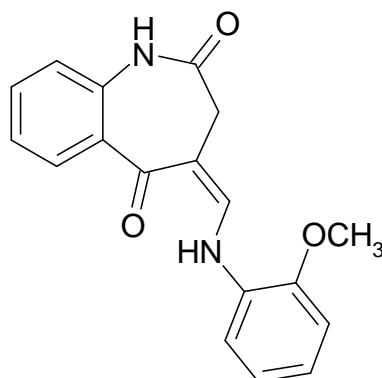
(m/z) $[M]^+$ ber. 456.1586; gef. 456.1581; HPLC: t_s : 3.73 min; Reinheit: 86.5%/87.0% [die Probe wurde aus Löslichkeitsgründen in DMSO/TFA gelöst; ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

11-Methoxy-2-phenyl-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (**10e**)



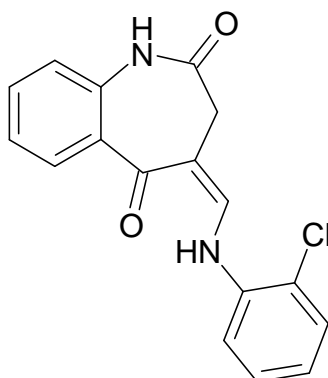
Nach AAV 7 aus 130.1 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115c**) und 79.5 mg (0.5 mmol) 3-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-amin (**144b**) bei 120 °C in der Mikrowelle. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 114.1 mg (64.0%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 296.2 °C braun-orange Schmelze; IR (KBr): 3185 cm⁻¹ (NH Lactam), 1680 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.27 (d, 1 H, J = 13.7 Hz, CH₂), 3.65 (dd, 1 H, J = 1.8/13.6 Hz, CH₂), 3.87 (s, 3 H, CH₃), 7.29 (m, 2 H, ArH), 7.37 (s, 1 H, ArH), 7.42 (tt, 1 H, J = 1.3/7.3 Hz, ArH), 7.48 - 7.52 (m, 2 H, ArH), 8.01 - 8.04 (m, 2 H, ArH), 8.21 - 8.22 (m, 1 H, ArH), 8.63 (s, 1 H, ArH), 10.24 (br s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.5 (prim. C), 35.9 (sek. C), 93.8, 114.2, 119.3, 123.9, 126.0 (2 C), 128.9 (2 C), 129.0, 149.7 (tert. C), 115.8, 121.6, 132.3, 132.4, 138.9, 149.8, 154.2, 154.3, 171.9 (C Lactam) (quart. C); C₂₁H₁₆N₄O₂ [356.38]: ber. C: 70.77, H: 4.53, N: 15.72; gef. C: 70.62, H: 4.44, N: 15.51; HPLC: t_s : 2.52 min; Reinheit: 99.6%/99.7% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-[(2-Methoxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11a**)

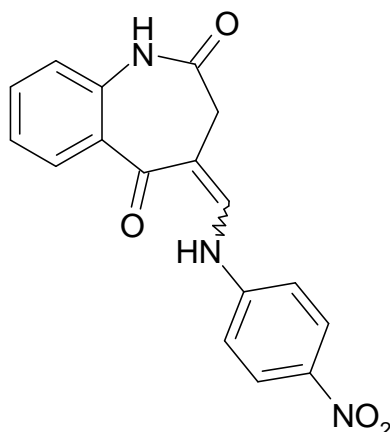
Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 101.5 μ l (0.9 mmol) 2-Methoxyanilin (**121a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 195.5 mg (79.2%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 233.0 °C beginnende Zersetzung, 258.0 °C dunkle Schmelze; IR (KBr): 3207 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1675 cm^{-1} und 1642 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.18 (s, 2 H, CH₂), 3.92 (s, 3 H, CH₃), 7.00 („dt“, 1 H, J = 1.5/7.3/7.8 Hz, ArH), 7.05 - 7.12 (m, 3 H, ArH), 7.21 („dt“, 1 H, J = 1.0/7.8/8.3 Hz, ArH), 7.48 („dt“, 1 H, J = 1.5/7.3/8.1 Hz, ArH), 7.59 (dd, 1 H, J = 1.0/7.8 Hz, ArH), 7.75 (dd, 1 H, J = 1.5/7.8 Hz, ArH), 8.06 (d, 1 H, J = 12.6 Hz, =CH-Methyliden), 9.96 (s, 1 H, NH Lactam), 12.34 (d, 1 H, J = 12.6 Hz, NH Enamin); $^{13}\text{C-NMR}$ ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 56.0 (prim. C), 36.6 (sek. C), 111.6, 113.7, 121.2, 121.4, 123.6, 123.8, 129.9, 131.8, 143.4 (tert. C), 103.7, 128.7, 131.9, 137.1, 147.6, 172.6 (C Lactam), 189.1 (C Keton) (quart. C); C₁₈H₁₆N₂O₃ [308.33]: ber. C: 70.12, H: 5.23, N: 9.09; gef. C: 70.06, H: 5.20, N: 8.81; HPLC: t_{s} : 3.07 min; Reinheit: 99.5%/99.4% [ACN:H₂O (45:55); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-[(2-Chloranilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11b**)

Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 94.9 μ l (0.9 mmol) 2-Chloranilin (**121b**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 192.2 mg (76.8%) gelbe Kristalle.

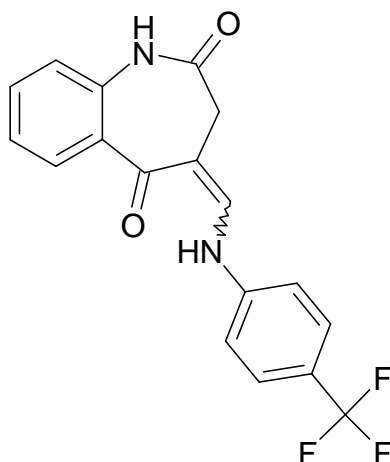
Schmp.: 234.0 °C beginnende Zersetzung, 290.2 °C dunkle Schmelze; IR (KBr): 3188 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1686 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.24 (s, 2 H, CH_2), 7.08 - 7.13 (m, 2 H, ArH), 7.23 („dt“, 1 H, $J = 1.0/7.1/8.1$ Hz, ArH), 7.40 („dt“, 1 H, $J = 1.0/7.3/8.3$ Hz, ArH), 7.49 - 7.55 (m, 2 H, ArH), 7.76 - 7.78 (m, 2 H, ArH), 8.15 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz, =CH- Methyliden), 10.03 (s, 1 H, NH Lactam), 12.56 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz, NH Enamin); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 36.3 (sek. C), 115.4, 121.5, 123.7, 124.1, 128.5, 129.8, 130.0, 132.2, 143.1 (tert. C), 105.1, 120.9, 131.5, 136.5, 137.2, 172.3 (C Lactam), 190.3 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [312.75]: ber. C: 65.29, H: 4.19, N: 8.96; gef. C: 65.53, H: 4.14, N: 8.56; HPLC: t_s : 3.55 min; Reinheit: 99.8%/99.8% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(4-Nitroanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**11c**)

Nach AAV 6 aus 230.2 mg (1 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 138.1 mg (1 mmol) 4-Nitroanilin (**121c**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 236.9 mg (73.3%) orange Kristalle.

Schmp.: 289.9 °C beginnende Zersetzung, 299.1 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3202 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1680 cm⁻¹ und 1641 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 0.75 zu 1 dar): δ (ppm) = 3.26 (s, 1.2 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.55 (s, 0.8 H, CH₂ der *E*-Form), 7.09 - 7.12 (m, 1 H, ArH), 7.20 - 7.26 (m, 1 H, ArH), 7.47 - 7.54 (m, 2 H, ArH), 7.59 - 7.63 (m, 1 H, ArH), 7.74 („dt“, 1 H, *J* = 1.8/2.0/7.8 Hz, ArH), 8.09 - 8.12 (m, 1 H, =CH- Methyliden), 8.20 - 8.24 (m, 2 H, ArH), 10.04 (s, 0.4 H, NH Lactam der *E*-Form), 10.05 (s, 0.6 H, NH Lactam der *Z*-Form), 10.18 (d, 0.4 H, *J* = 10.1 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 12.09 (d, 0.6 H, *J* = 12.1, NH Enamin der *Z*-Form); C₁₇H₁₃N₃O₄ [323.30]; MS (EI): *m/z* (%) = 323 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ ber. 323.0906; gef. 323.0894; HPLC: *t*_s: 3.46 min; Reinheit: 99.8%/99.7% [ACN:H₂O (45:55); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-{[4-(Trifluormethyl)anilino]methyliden}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion
(11d)

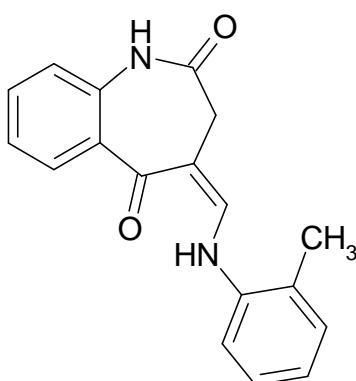


Nach AAV 6 aus 161.2 mg (0.7 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 87.0 μ l (0.7 mmol) 4-(Trifluormethyl)anilin (**121d**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 78.2 mg (32.3%) gelbe Kristalle.

Schmp.: kleiner Teil bei 229.5 °C Braunfärbung, 233°C Schmelze, Rest bei 242°C hellbraun klar geschmolzen; IR (KBr): 3206 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1675 cm^{-1} und 1645 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 1 zu 2 dar): δ (ppm) = 3.22 (s, 1.3 H, CH_2 der *Z*-Form), 3.51 (s, 0.7 H, CH_2 der *E*-Form), 7.09 - 7.12 (m, 1 H, ArH), 7.19 - 7.25 (m, 1 H, ArH), 7.46 - 7.53 (m, 2 H, ArH), 7.57 - 7.59 (m, 1 H, ArH), 7.67 - 7.75 (m, 3 H, ArH), 8.09 (d, 0.6 H, J = 12.1 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.11 (d, 0.4 H, J = 13.6 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.97 (d, 0.4 H, J = 13.6 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.01 (s, 0.4 H, NH Lactam der *E*-Form), 10.02 (s, 0.6 H, NH Lactam der *Z*-Form), 12.11 (d, 0.6 H, J = 12.1 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.7 (*E*-Form), 37.1 (*Z*-Form) (sek. C), 115.8, 116.3 (2 C), 121.2, 121.3, 123.5, 126.5 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 3.8 Hz, 2 C), 129.7, 130.2, 131.9, 132.0, 137.5, 143.1 (tert. C, 4 C nicht detektiert bei 960 Scans), 105.3, 108.1, 131.9, 132.0, 137.7, 138.0, 171.4 (C Lactam der *E*-Form), 172.8 (C Lactam der *Z*-Form), 189.2 (C Keton der *E*-Form), 190.7 (C Keton der *Z*-Form) (quart. C, 6 C nicht detektiert bei 960 Scans) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-

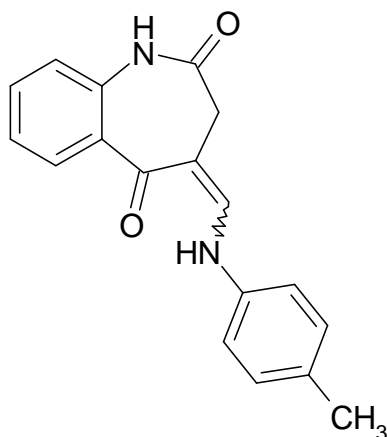
Rausch-Verhältnisses konnten nicht alle C-Atome detektiert werden.); $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2$ [346.30]: ber. C: 62.43, H: 3.78, N: 8.09; gef. C: 62.38, H: 3.65, N: 7.83; HPLC: t_s : 4.55 min; Reinheit: 99.3%/98.9% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-(2-Toluidinomethyliden)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11e**)



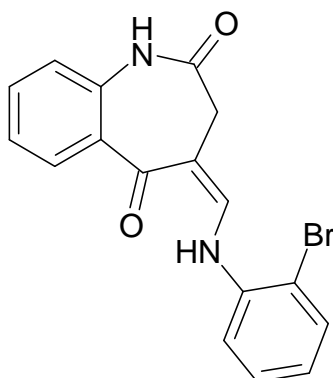
Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 85.7 μ l (0.8 mmol) o-Toluidin (**121e**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 174.2 mg (74.5%) gelbe Nadeln.

Schmp.: 259.2 °C Zersetzung; IR (KBr): 3184 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1691 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=O); 1H -NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.33 (s, 3 H, CH₃), 3.19 (s, 2 H, CH₂), 7.03 („dt“, 1 H, J = 0.8/7.6 Hz, ArH), 7.11 (dd, 1 H, J = 0.8/8.1 Hz, ArH), 7.22 („dt“, 1 H, J = 1.3/7.8 Hz, ArH), 7.24 - 7.29 (m, 2 H, ArH), 7.49 („dt“, 1 H, J = 1.5/1.8/8.1 Hz, ArH), 7.58 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.77 (dd, 1 H, J = 1.5/7.8 Hz, ArH), 8.15 (d, 1 H, J = 12.1 Hz, =CH- Methyliden), 10.00 (s, 1 H, NH Lactam), 12.50 (d, 1 H, J = 12.1 Hz, NH Enamin); ^{13}C -NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 16.8 (prim. C), 36.2 (sek. C), 113.8, 121.2, 123.2, 123.4, 127.0, 129.6, 130.7, 131.7, 144.6 (tert. C), 103.7, 125.3, 131.8, 137.1, 137.9, 172.6 (C Lactam), 189.4 (C Keton) (quart. C); $C_{18}H_{16}N_2O_2$ [292.33]: ber. C: 73.95, H: 5.52, N: 9.58; gef. C: 74.07, H: 5.44, N: 9.36; HPLC: t_s : 3.09 min; Reinheit: 99.8%/99.6% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-(4-Toluidinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (11f)

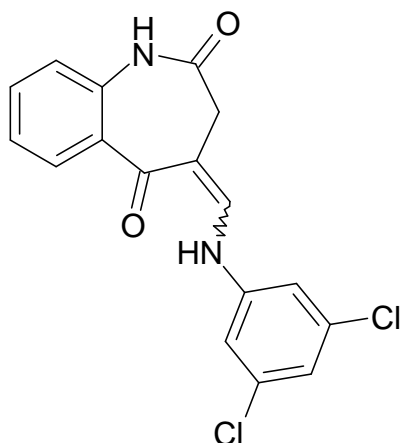
Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 85.7 mg (0.8 mmol) *p*-Toluidin (**121f**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 151.1 mg (64.6%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 233.5 °C beginnende Zersetzung, 247.5 °C rote Schmelze; IR (KBr): 3202 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1674 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ([D_6]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 1 zu 4 dar): δ (ppm) = 2.27 und 2.28 (2 \times s, 3 H, CH_3 der *E*- und *Z*- Formen, teilweise überlagert), 3.15 (s, 1.5 H, CH_2 der *Z*-Form), 3.43 (s, 0.5 H, CH_2 der *E*-Form), 7.06 - 7.10 (m, 1 H, ArH), 7.15 - 7.28 (m, 5 H, ArH), 7.44 - 7.50 (m, 1 H, ArH), 7.71 - 7.74 (m, 1 H, ArH), 8.00 (d, 0.8 H, J = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.08 (d, 0.2 H, J = 14.1 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.71 (d, 0.2 H, J = 14.2 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.94 und 9.97 (2 \times s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 12.24 (d, 0.8 H, J = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ [292.33]: ber. C: 73.95, H: 5.52, N: 9.58; gef. C: 73.58, H: 5.37, N: 9.34; HPLC: t_{s} : 3.12 min; Reinheit: 99.8%/99.6% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-[(2-Bromanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11g**)

Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 87.2 μ l (0.8 mmol) 2-Bromanilin (**121g**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 227.5 mg (79.6%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 266.1 °C beginnende Zersetzung, 273.3 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3206 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1675 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.23 (s, 2 H, CH_2), 7.04 („dt“, 1 H, J = 1.3/7.3/8.1 Hz, ArH), 7.11 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.22 („dt“, 1 H, J = 1.3/7.8/8.3 Hz, ArH), 7.44 („dt“, 1 H, J = 1.3/7.3/8.3 Hz, ArH), 7.51 („dt“, 1 H, J = 1.5/7.1/8.1 Hz, ArH), 7.69 (dd, 1 H, J = 1.3/8.1 Hz, ArH), 7.74 - 7.77 (m, 2 H, ArH), 8.13 (d, 1 H, J = 11.9 Hz, =CH- Methyliden), 10.03 (s, 1 H, NH Lactam), 12.48 (d, 1 H, J = 11.9 Hz, NH Enamin); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 36.3 (sek. C), 115.4, 121.2, 123.5, 124.3, 128.8, 129.8, 132.0, 132.8, 143.0 (tert. C), 105.0, 111.4, 131.5, 137.2, 137.8, 172.3 (C Lactam), 190.2 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [357.20]: ber. C: 57.16, H: 3.67, N: 7.84; gef. C: 57.11, H: 3.62, N: 7.58; HPLC: t_{S} : 3.52 min; Reinheit: 99.8%/99.6% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

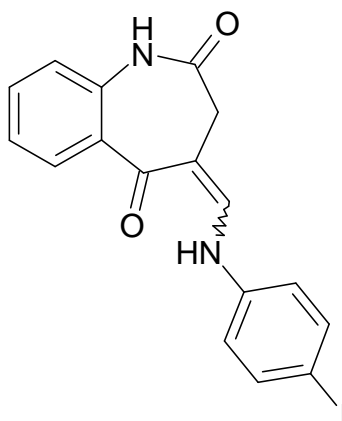
(4EZ)-4-[(3,5-Dichloranilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11h**)

Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 129.6 mg (0.8 mmol) 3,5-Dichloranilin (**121h**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 199.0 mg (71.6%) gelbe Nadeln.

Schmp.: 272.2 °C Rotbraun- bis Schwarzfärbung, Zersetzung während des Schmelzens; IR (KBr): 3207 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1680 cm^{-1} und 1636 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar) : δ (ppm) = 3.20 (s, 1.4 H, CH_2 der *Z*-Form), 3.46 (s, 0.6 H, CH_2 der *E*-Form), 7.08 - 7.11 (m, 1 H, ArH), 7.16 - 7.24 (m, 2 H, ArH), 7.35 (d, 0.6 H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 7.46 - 7.51 (m, 1 H, ArH), 7.56 (d, 1.4 H, $J = 1.5$ Hz, ArH), 7.72 („dd“, 1 H, $J = 1.5/7.8$ Hz, ArH, *E*- und *Z*-Form fallen zusammen), 8.00 (d, 0.3 H, $J = 12.1$ Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 8.03 (d, 0.7 H, $J = 12.1$ Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 9.79 (d, 0.3 H, $J = 13.4$ Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.00 (s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen fallen zusammen), 11.89 (d, 0.7 H, $J = 12.1$ Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.1 (CH_2 der *E*-Form), 36.3 (CH_2 der *Z*-Form) (sek. C), 114.2, 114.8 (2 C), 121.1, 121.2, 121.2, 121.9, 123.5, 129.6, 130.1, 131.9, 132.0, 137.5, 142.9 (tert. C von *E*- und *Z*-Formen, 2 C nicht detektiert bei 960 Scans), 105.0, 107.8, 131.4, 131.5, 134.8, 134.9 (2 C), 137.3, 137.5, 142.6, 143.9, 170.8 (C Lactam der *E*-Form), 172.3 (C Lactam der *Z*-Form), 188.7 (C Keton der *E*-Form), 190.2 (C Keton der *Z*-Form) (quart. C, 1 C nicht detektiert bei 960 Scans) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten nicht alle C-Atome detektiert werden.); $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [347.19]: ber. C: 58.81, H: 3.48, N: 8.07; gef. C:

58.96, H: 3.40, N: 7.81; HPLC: t_s : 3.76 min; Reinheit: 99.3%/99.3% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

(4EZ)-4-[(4-Iodanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11i**)

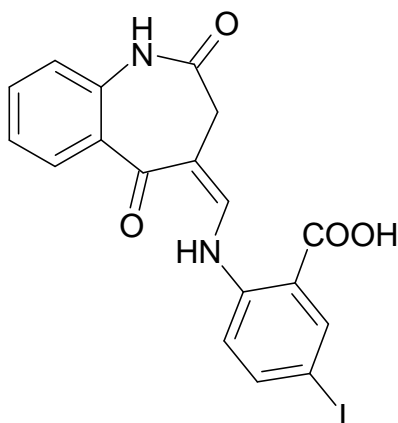


Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 175.2 mg (0.8 mmol) 4-Iodanilin (**121i**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 258.8 mg (80.0%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 244.7 °C beginnende Zersetzung, 253.0 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3186 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1679 cm⁻¹ und 1643 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar) : δ (ppm) = 3.17 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.45 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 7.07 - 7.25 (m, 4 H, ArH), 7.46 - 7.51 (m, 1 H, ArH), 7.65 - 7.74 (m, 3 H, ArH), 8.00 (d, 0.7 H, J = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.03 (d, 0.3 H, J = 13.9 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.77 (d, 0.3 H, J = 13.6 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.97 und 9.98 (2 \times s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 12.09 (d, 0.7 H, J = 12.1 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 30.9 (CH₂ der *E*-Form), 36.3 (CH₂ der *Z*-Form) (sek. C), 118.2, 118.5 (2 C), 121.1, 121.2, 123.4, 129.6, 130.1, 131.7, 131.8, 137.8, 137.8 (2 C), 138.1, 143.7 (tert. C von *E*- und *Z*-Formen, 3 C nicht detektiert bei 960 Scans, wahrscheinlich überlagert), 86.9, 103.8, 106.4, 131.7, 137.2, 137.4, 139.6, 141.1, 172.5 (C Lactam der *Z*-Form), 188.4 (C Keton der *E*-Form), 189.7 (C Keton

der *Z*-Form) (quart. C, 3 C nicht detektiert bei 960 Scans) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten nicht alle quart. C-Atome detektiert werden.); C₁₇H₁₃IN₂O₂ [404.20]: ber. C: 50.51, H: 3.24, N: 6.93; gef. C: 50.72, H: 3.06, N: 6.63; HPLC: t_s: 5.07 min; Reinheit: 99.8%/99.6% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

2-[[*Z*-(2,5-Dioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1-benzazepin-4-yliden)methyl]amino]-5-iodbenzoesäure (**11j**)

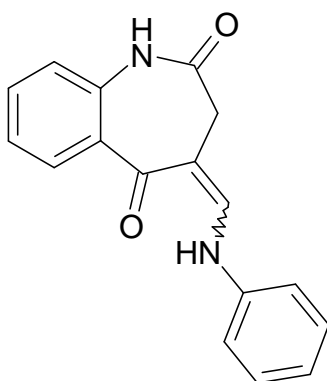


Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 210.4 mg (0.8 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**121j**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 112.2 mg (31.3%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 299.6 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3210 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1698 cm⁻¹ und 1647 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.24 (s, 2 H, CH₂, teilweise überlagert mit dem H₂O-Peak), 7.09 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 7.21 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 7.49 („dt“, 1 H, *J* = 1.5/8.1/8.6 Hz, ArH), 7.63 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz, ArH), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 1.5/7.8 Hz, ArH), 7.91 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.8 Hz, ArH), 7.98 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, =CH- Methyliden), 8.21 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 10.00 (s, 1 H, NH Lactam), 13.18 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin), 13.70 (br s, 1 H, COOH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO und CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 37.0 (sek. C), 117.3, 121.3, 123.5, 129.9, 131.7, 139.6, 140.6, 141.7 (tert. C), 84.3,

106.0, 118.2, 131.9, 137.1, 142.0, 166.4, 172.2 (C Lactam), 189.4 (C Keton) (quart. C); $C_{18}H_{13}N_2O_4$ [448.21]: ber. C: 48.23, H: 2.92, N: 6.25; gef. C: 48.32, H: 2.95, N: 5.98; HPLC: t_s : 3.36 min; Reinheit: 99.7%/99.8% [ACN:H₂O-TFA (pH = 1-2) (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

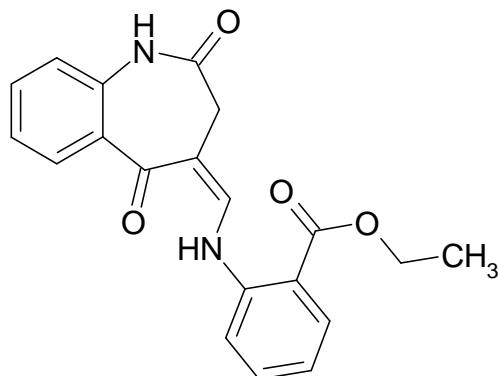
(4EZ)-4-(Anilinomethyliden)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11k**)



Nach AAV 6 aus 345.4 mg (1.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 136.8 μ l (1.5 mmol) frisch destilliertem Anilin (**121k**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 300.9 mg (72.1%) gelbe Kristalle.

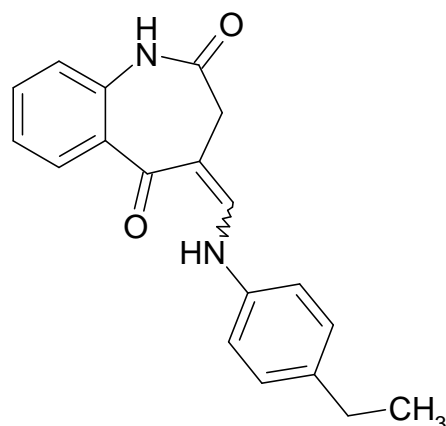
Schmp.: 221.8 °C; IR (KBr): 3192 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1680 cm^{-1} und 1643 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar) : δ (ppm) = 3.17 (s, 1.5 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.46 (s, 0.5 H, CH₂ der *E*-Form), 7.03 - 7.12 (m, 2 H, ArH), 7.17 - 7.24 (m, 1 H, ArH), 7.28 - 7.41 (m, 4 H, ArH), 7.45 - 7.51 (m, 1 H, ArH), 7.73 („dt“, 1 H, J = 1.5/6.3/7.8 Hz, ArH), 8.04 (d, 0.7 H, J = 12.6 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.11 (d, 0.3 H, J = 13.9 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.75 (d, 0.3 H, J = 13.9 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.96 und 9.99 (2 \times s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 12.21 (d, 0.7 H, J = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $C_{17}H_{14}N_2O_2$ [278.31]: ber. C: 73.37, H: 5.07, N: 10.07; gef. C: 73.08, H: 5.09, N: 9.92; HPLC: t_s : 4.75 min; Reinheit: 99.9%/99.8% [ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

2-[[*(Z)*-(2,5-Dioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1-benzazepin-4-yliden)methyl]amino]-benzoesäureethylester (**11I**)



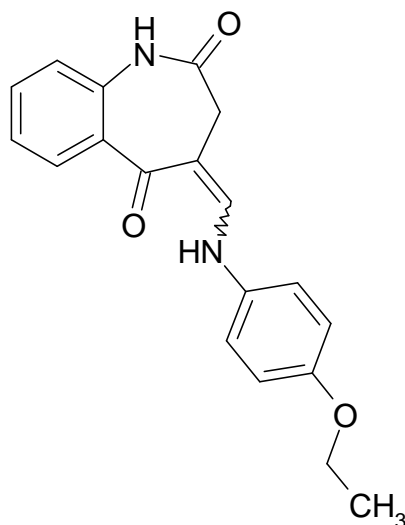
Nach AAV 6 aus 230.3 mg (1 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 142.7 μ l (1 mmol) 2-Aminobenzoesäureethylester (**121I**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 275.5 mg (78.6%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 245.1 °C beginnende Zersetzung, 247.5 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3212 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1695 cm^{-1} , 1674 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.38 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH_3), 3.26 (s, 2 H, CH_2 Azepin), 4.42 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, CH_2 Ethyl), 7.10 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.16 („dt“, 1 H, J = 0.8/7.3/8.1 Hz, ArH), 7.23 („dt“, 1 H, J = 0.8/7.3/8.1 Hz, ArH), 7.50 („dt“, 1 H, J = 1.5/6.6/8.1, ArH), 7.65 („dt“, 1 H, J = 1.3/7.3/8.6 Hz, ArH), 7.76 (dd, 1 H, J = 1.5/7.8 Hz, ArH), 7.81 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.99 (dd, 1 H, J = 1.5/8.1 Hz, ArH), 8.02 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, =CH- Methyliden), 10.00 (s, 1 H, NH Lactam), 13.20 (d, 1 H, J = 12.1 Hz, NH Enamin); $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ [350.37]: ber. C: 68.56, H: 5.18, N: 8.00; gef. C: 68.56, H: 5.22, N: 7.76; HPLC: t_s : 3.43 min; Reinheit: 99.7%/98.8% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(Ethylanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**11m**)

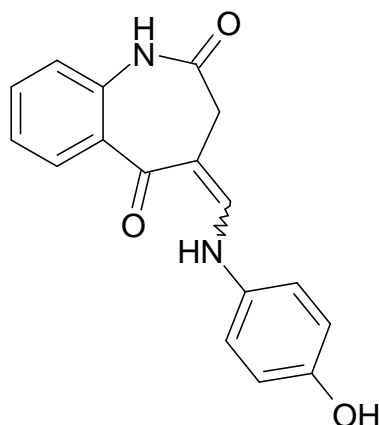
Nach AAV 6 aus 345.4 mg (1.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 187.4 μ l (1.5 mmol) frisch destilliertem 4-Ethylanilin (**121m**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 395.9 mg (86.2%) gelbe Nadeln.

Schmp.: 204.0 °C beginnende Zersetzung, 225.0 °C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3181 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1677 cm^{-1} und 1642 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar) : δ (ppm) = 1.17 (t, 3 H, J = 7.6 Hz, CH₃ *E*- und *Z*-Formen fallen zusammen), 2.54 - 2.61 (m, 2 H, CH₂ Ethyl, *E*- und *Z*-Formen fallen zusammen), 3.15 (s, 1.5 H, CH₂ Azepin der *Z*-Form), 3.43 (s, 0.5 H, CH₂ Azepin der *E*-Form), 7.07 - 7.10 (m, 1 H, ArH), 7.17 - 7.30 (m, 5 H, ArH), 7.44 - 7.50 (m, 1 H, ArH), 7.73 („dt“, 1 H, J = 1.5/7.8/8.6 Hz, ArH), 8.01 (d, 0.7 H, J = 12.4 Hz, =CH-Methyliden der *Z*-Form), 8.08 (d, 0.3 H, J = 13.9 Hz, =CH-Methyliden der *E*-Form), 9.72 (d, 0.3 H, J = 14.2 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.94 und 9.97 (2 \times s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 12.25 (d, 0.7 H, J = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); C₁₉H₁₈N₂O₂ [306.36]: ber. C: 74.49, H: 5.92, N: 9.14; gef. C: 74.11, H: 6.14, N: 9.01; HPLC: t_s : 4.65 min; Reinheit: 99.8%/99.7% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

(4E)-4-[(Ethoxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11n**)

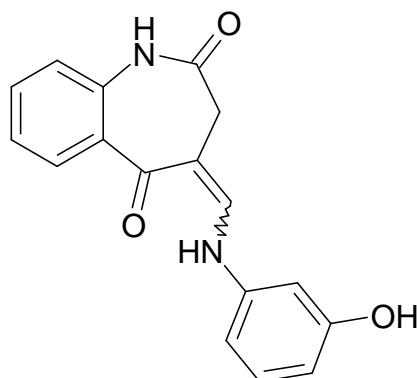
Nach AAV 6 aus 345.4 mg (1.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 192.3 μ l (1.5 mmol) frisch destilliertem 4-Ethoxyanilin (**121n**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 391.6 mg (81.0%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 215.3 °C beginnende Zersetzung, 226.5 °C rötlich-hellbraune Schmelze; IR (KBr): 3208 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1675 cm^{-1} und 1638 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 2 zu 8 dar): δ (ppm) = 1.32 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH_3 *E*- und *Z*-Formen fallen zusammen), 3.13 (s, 1.5 H, CH_2 Azepin der *Z*-Form), 3.40 (s, 0.5 H, CH_2 Azepin der *E*-Form), 3.97 - 4.04 (m, 2 H, CH_2 Ethyl, *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 6.92 - 6.95 (m, 2 H, ArH), 7.06 - 7.10 (m, 1 H, ArH), 7.16 - 7.32 (m, 3 H, ArH), 7.44 - 7.49 (m, 1 H, ArH), 7.73 („dt“, 1 H, J = 1.5/7.8/8.1 Hz, ArH), 7.94 (d, 0.7 H, J = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.03 (d, 0.3 H, J = 14.2 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.68 (d, 0.2 H, J = 14.2 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.93 und 9.96 (2 \times s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 12.31 (d, 0.8 H, J = 12.6 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ [322.36]: ber. C: 70.79, H: 5.63, N: 8.69; gef. C: 70.51, H: 5.60, N: 8.53; HPLC: t_s : 2.67 min; Reinheit: 99.4%/99.3% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(4-Hydroxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**11o**)

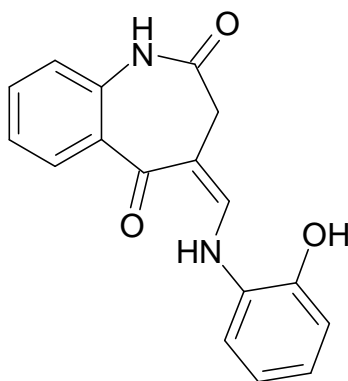
Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 92.8 mg (0.8 mmol) 4-Aminophenol (**121o**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 39.0 mg (16.6%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 262.5 °C beginnende Zersetzung, 279.0 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3196 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1667 cm⁻¹ und 1639 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 2 zu 8 dar): δ (ppm) = 3.11 (s, 1.5 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.38 (s, 0.5 H, CH₂ der *E*-Form), 6.76 - 6.79 (m, 2 H, ArH), 7.06 - 7.22 (m, 4 H, ArH), 7.43 - 7.48 (m, 1 H, ArH), 7.72 („dt“, 1 H, *J* = 1.5/7.6/7.8 Hz, ArH), 7.89 (d, 0.8 H, *J* = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.00 (d, 0.2 H, *J* = 14.4 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.27 (s, 0.2 H, OH der *E*-Form), 9.38 (s, 0.8 H, OH der *Z*-Form), 9.64 (d, 0.2 H, *J* = 14.2 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.92 und 9.95 (2 × s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 12.34 (d, 0.8 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); C₁₇H₁₄N₂O₃ [294.30]: ber. C: 69.38, H: 4.79, N: 9.52; gef. C: 69.28, H: 4.86, N: 9.25; HPLC: t_s: 2.48 min; Reinheit: 95.3%/96.1% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

(4EZ)-4-[(3-Hydroxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11p**)

Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 92.8 mg (0.8 mmol) 3-Aminophenol (**121p**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 149.5 mg (63.5%) gelb-grüne Kristalle.

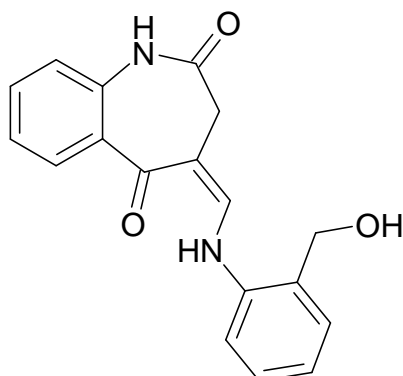
Schmp.: 278.2 °C beginnende Zersetzung, 307.7 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3197 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1671 cm^{-1} und 1643 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 3.16 (s, 1.3 H, CH_2 der *Z*-Form), 3.44 (s, 0.7 H, CH_2 der *E*-Form), 6.46 (dd, 0.3 H, $J = 1.5/7.3$ Hz, ArH), 6.53 (dd, 0.7 H, $J = 1.5/7.8$ Hz, ArH), 6.69 - 6.79 (m, 2 H, ArH), 7.07 - 7.23 (m, 3 H, ArH), 7.45 - 7.50 (m, 1 H, ArH), 7.73 („dt“, 1 H, $J = 1.5/7.3/7.8$ Hz, ArH), 7.96 (d, 0.7 H, $J = 12.1$ Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.04 (d, 0.3 H, $J = 13.9$ Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.55 (s, 0.3 H, OH der *E*-Form), 9.61 (s, 0.7 H, OH der *Z*-Form), 9.68 (d, 0.3 H, $J = 13.9$ Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.95 und 9.97 (2 x s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 12.14 (d, 0.7 H, $J = 12.4$ Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ [294.30]: ber. C: 69.38, H: 4.79, N: 9.52; gef. C: 69.04, H: 4.88, N: 9.29; HPLC: t_s : 4.43 min; Reinheit: 99.9%/99.7% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-[(2-Hydroxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11q**)

Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 92.8 mg (0.85 mmol) 2-Aminophenol (**121q**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 150.8 mg (64.1%) gelb-orange Kristalle.

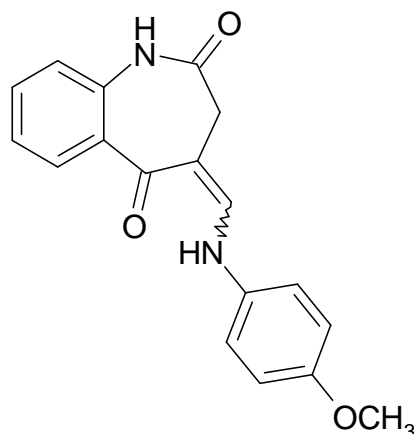
Schmp.: 238.7 °C beginnende Zersetzung, 294.4°C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3192 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1684 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.16 (s, 2 H, CH₂), 6.83 - 6.88 (m, 1 H, ArH), 6.92 - 6.93 (m, 2 H, ArH), 7.09 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.21 („dt“, 1 H, J = 1.0/7.8/8.1 Hz, ArH), 7.47 („dt“, 1 H, J = 1.5/7.3/8.1 Hz, ArH), 7.53 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.74 (dd, 1 H, J = 1.5/7.8 Hz, ArH), 8.03 (d, 1 H, J = 12.6 Hz, =CH-Methyliden), 9.96 (s, 1 H, OH), 10.19 (s, 1 H, NH Lactam), 12.30 (d, 1 H, J = 12.6 Hz, NH Enamin); C₁₇H₁₄N₂O₃ [294.30]: ber. C: 69.38, H: 4.79, N: 9.52; gef. C: 69.16, H: 4.81, N: 9.22; HPLC: t_{s} : 4.53 min; Reinheit: 99.6%/99.6% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-{[2-(Hydroxymethyl)anilino]methyliden}-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion
(11r)



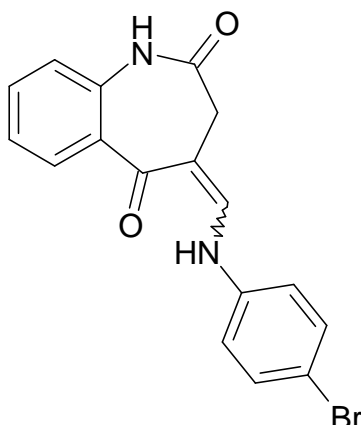
Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 104.7 mg (0.85 mmol) (2-Aminophenyl)-methanol (**121r**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 179.6 mg (72.8%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 269.9°C rote Schmelze; IR (KBr): 3186 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1672 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.19 (s, 2 H, CH_2 Azepin), 4.58 (d, 2 H, $J = 4.8$ Hz, CH_2 Hydroxyethyl), 5.45 (t, 1 H, $J = 4.8$ Hz, OH), 7.06 - 7.11 (m, 2 H, ArH), 7.21 („dt“, 1 H, $J = 1.0/7.8/8.1$ Hz, ArH), 7.33 - 7.36 (m, 2 H, ArH), 7.48 („dt“, 1 H, $J = 1.5/7.3/8.1$ Hz, ArH), 7.56 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.74 (dd, 1 H, $J = 1.5/7.8$ Hz, ArH), 7.98 (d, 1 H, $J = 12.4$ Hz, =CH-Methyliden), 9.98 (s, 1 H, NH Lactam), 12.41 (d, 1 H, $J = 12.4$ Hz, NH Enamin); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [308.33]: ber. C: 70.12, H: 5.23, N: 9.09; gef. C: 69.94, H: 5.17, N: 8.82; HPLC: t_s : 3.05 min; Reinheit: 99.3%/99.7% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(4-Methoxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**11s**)

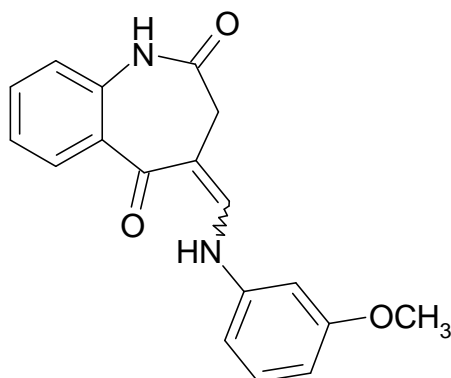
Nach AAV 6 aus 184.2 mg (0.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 104.7 mg (0.85 mmol) 4-Methoxyanilin (**121s**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 187.2 mg (75.9%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 202.4 °C beginnende Zersetzung, 239.5 °C orange-rote Schmelze; IR (KBr): 3187 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1670 cm⁻¹ und 1638 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 2 zu 8 dar): δ (ppm) = 3.13 (s, 1.5 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.40 (s, 0.5 H, CH₂ der *E*-Form), 3.74 und 3.75 (2 × s, 3 H, CH₃ der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 6.94 - 6.98 (m, enthält einen Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.08 („dt“, 1 H, *J* = 0.8/7.3/7.3 Hz, ArH), 7.16 - 7.24 (m, 1.5 H, ArH), 7.31 - 7.35 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 1.5 H, ArH), 7.44 - 7.49 (m, 1 H, ArH), 7.73 („dt“, 1 H, *J* = 1.5/7.8/8.1 Hz, ArH), 7.95 (d, 0.8 H, *J* = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.04 (d, 0.2 H, *J* = 14.2 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.69 (d, 0.2 H, *J* = 14.2 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.94 und 9.96 (2 × s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 12.32 (d, 0.8 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); C₁₈H₁₆IN₂O₃ [308.33]: ber. C: 70.12, H: 5.23, N: 9.09; gef. C: 70.03, H: 5.23, N: 8.90; HPLC: t_s: 3.85 min; Reinheit: 98.7%/99.0% [ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

(4E_Z)-4-[(4-Bromanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**11t**)

Nach AAV 6 aus 414.6 mg (1.8 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 326.8 mg (1.9 mmol) 4-Bromanilin (**121t**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 526.8 mg (81.9%) gelbe Kristalle.

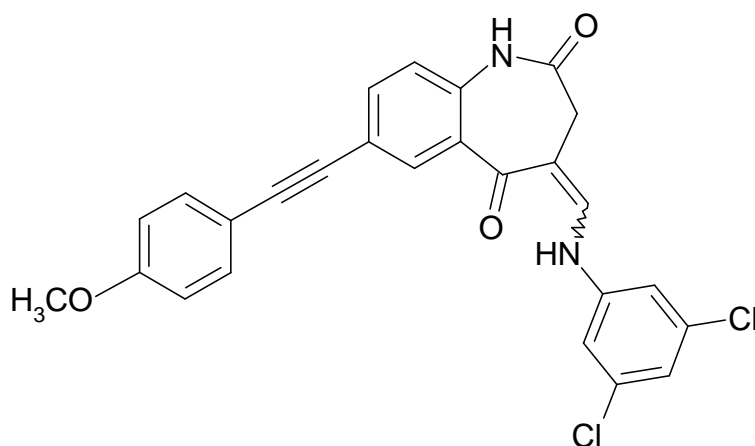
Schmp.: 248.8 °C beginnende Zersetzung, 262.4 °C Braunfärbung, 275.2 °C rot-schwarze Schmelze; IR (KBr): 3190 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1682 cm⁻¹ und 1642 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar) : δ (ppm) = 3.17 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.45 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 7.07 - 7.11 (m, 1 H, ArH), 7.17 - 7.27 (m, 1.6 H, ArH), 7.35 - 7.39 (m, 1.4 H, ArH), 7.46 - 7.56 (m, 3 H, ArH), 7.71 - 7.74 (m, 1 H, ArH), 8.01 (d, 0.7 H, *J* = 12.1 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.04 (d, 0.3 H, *J* = 13.9 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.80 (d, 0.3 H, *J* = 13.9 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.98 und 10.00 (2 × s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 12.10 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); C₁₇H₁₃BrN₂O₂ [357.20]: ber. C: 57.16, H: 3.67, N: 7.84; gef. C: 57.17, H: 3.63, N: 7.66; HPLC: t_s: 3.70 min; Reinheit: 99.8%/99.4% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(3-Methoxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**11u**)

Nach AAV 6 aus 460.5 mg (2 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 234.7 μ l (2.1 mmol) 3-Methoxyanilin (**121u**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 504.3 mg (81.8%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 208.0 °C orange Schmelze; IR (KBr): 3186 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1683 cm^{-1} und 1646 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ([D_6]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 1 zu 4 dar) : δ (ppm) = 3.18 (s, 1.5 H, CH_2 der *Z*-Form), 3.44 (s, 0.5 H, CH_2 der *E*-Form), 3.78 und 3.80 (2 \times s, zusammen 3 H, CH_3 der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 6.63 (dd, 0.3 H, $J = 1.8/8.1$ Hz, ArH der *E*-Form), 6.66 (dd, 0.7 H, $J = 1.8/8.1$ Hz, ArH der *Z*-Form), 6.84 (t, 0.3 H, $J = 2.0$ Hz, ArH der *E*-Form), 6.86 („dd“, 0.3 H, $J = 1.8/7.8$ Hz, ArH der *E*-Form), 6.92 (dd, 0.7 H, $J = 1.8/7.8$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.01 (t, 0.7 H, $J = 2.0$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.07 - 7.11 (m, 1 H, ArH), 7.17 - 7.28 (m, 2 H, ArH), 7.45 - 7.51 (m, 1 H, ArH), 7.71 - 7.75 (m, 1 H, ArH), 8.06 (d, 0.7 H, $J = 12.4$ Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.08 (d, 0.3 H, $J = 13.9$ Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.71 (d, 0.2 H, $J = 13.9$ Hz, NH Enamin der *E*-Form), 9.97 und 10.00 (2 \times s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen, teilweise überlagert), 12.16 (d, 0.8 H, $J = 12.4$ Hz, NH Enamin der *Z*-Form); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [308.33]: ber. C: 70.12, H: 5.23, N: 9.09; gef. C: 69.79, H: 5.22, N: 8.82; HPLC: t_s : 3.85 min; Reinheit: 99.7%/99.3% [ACN: H_2O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(3,5-Dichloranilino)methyliden]-7-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**13a**)

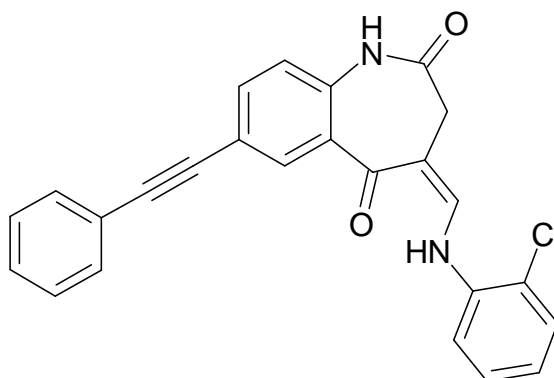


Nach AAV 6 aus 108.1 mg (0.3 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115d**) und 56.7 mg (0.35 mmol) 3,5-Dichloranilin (**121h**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 84.1 mg (58.7%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 294.7 °C beginnende Zersetzung, 300.8 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagern sich), 1682 cm⁻¹ und 1633 (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 3.24 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.49 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 3.80 (s, 3 H, CH₃), 6.97 - 7.01 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.12 (d, 0.3 H, *J* = 8.6 Hz, ArH der *E*-Form), 7.13 (d, 0.7 H, *J* = 8.3 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.21 (t, 0.3 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *E*-Form), 7.25 (t, 0.7 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.39 (d, 0.6 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *E*-Form), 7.49 - 7.53 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.60 (d, 1.4 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.62 (dd, 0.3 H, *J* = 2.3/8.3 Hz, ArH der *E*-Form), 7.63 (dd, 0.7 H, *J* = 2.3/8.3 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.81 (d, 0.7 H, *J* = 2.3 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.82 (d, 0.3 H, *J* = 2.3 Hz, ArH der *E*-Form), 8.03 (d, 0.3 H, *J* = 14.7 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 8.07 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 9.86 (d, 0.3 H, *J* = 13.6 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.20 (s, 1 H, NH Lactam), 11.85 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.0 (*E*- und *Z*-Formen) (prim. C), 31.0, 36.2 (sek. C der *E*- und *Z*-Form), 114.1 (2 C), 114.4, 115.0 (2 C), 121.3, 121.7, 122.1, 132.5, 132.7 (2 C), 134.2, 134.2, 138.2, 143.5 (tert.

C, 7 C nicht detektiert bei 2976 Scans), 87.0 (-C≡), 89.5 (-C≡), 104.5, 106.7, 107.2, 114.0, 117.9, 131.5, 134.9, 135.0 (2 C), 137.1, 142.5, 143.8, 159.6, 170.8 (C Lactam der *Z*-Form), 172.3 (C Lactam der *E*-Form), 189.1 (C Keton der *Z*-Form) (quart. C, 8 C nicht detektiert bei 2976 Scans) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten nicht alle C-Atome detektiert werden.); C₂₆H₁₈Cl₂N₂O₃ [477.34]; MS (EI): m/z (%) = 476 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (m/z) [M]⁺ ber. 476.0694; gef. 476.0691; HPLC: t_s: 2.81 min; Reinheit: 98.3%/98.6% [ACN:H₂O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.07 min; 100%-Methode].

(4*Z*)-4-[(2-Chloranilino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**13b**)

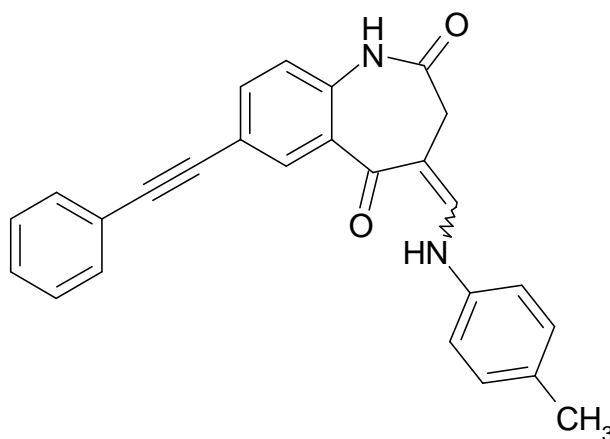


Nach AAV 6 aus 115.6 mg (0.35 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 47.4 µl (0.45 mmol) 2-Chloranilin (**121b**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 98.4 mg (68.1%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 290.4 °C Zersetzung, 297.7 °C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3173 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagern sich), 1687 cm⁻¹ und 1638 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.28 (s, 2 H, CH₂), 7.13 („dt“, 1 H, *J* = 1.3/7.3/8.1 Hz, ArH), 7.16 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.40 - 7.47 (m, 4 H, ArH), 7.54 - 7.61 (m, 3 H, ArH), 7.67 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.3 Hz, ArH), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 1.3/8.6 Hz, ArH), 7.91 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.22 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, =CH- Methyliden), 10.25 (s, 1 H, NH Lactam), 12.59 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, NH Enamin); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 36.5 (sek. C), 115.6, 122.0, 124.4, 128.6, 128.7 (2 C),

128.7, 129.9, 131.3 (2 C), 133.3, 134.5, 143.9 (tert. C), 88.4 (-C≡), 89.3 (-C≡), 104.6, 117.4, 121.0, 122.2, 131.5, 136.4, 137.4, 172.2 (C Lactam), 189.1 (C Keton) (quart. C); C₂₅H₁₇ClN₂O₂ [412.87]; MS (EI): m/z (%) = 412 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (m/z) [M]⁺ ber. 412.0978; gef. 412.0963; HPLC: t_s: 2.54 min; Reinheit: 99.6%/99.5% [ACN:H₂O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.07 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-7-(Phenylethynyl)-4-(4-toluidinomethyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (13c)

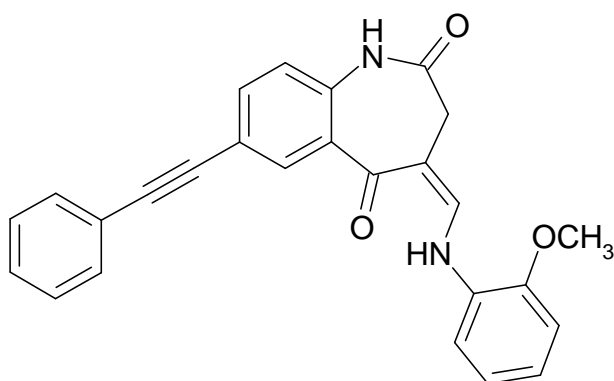


Nach AAV 6 aus 115.6 mg (0.35 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 48.2 mg (0.45 mmol) *p*-Toluidin (**121f**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 98.6 mg (71.8%) gelb-orange Kristalle.

Schmp.: 253.5 °C orange Schmelze; IR (KBr): 3188 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagern sich), 1679 cm⁻¹ und 1635 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 2.27 (s, 0.9 H, CH₃ der *E*-Form), 2.28 (s, 2.1 H, CH₃ der *Z*-Form), 3.20 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.47 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 7.13 (d, 0.3 H, *J* = 8.3 Hz, ArH der *E*-Form), 7.14 (d, 0.7 H, *J* = 8.6 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.16 - 7.30 (m, 4 H, ArH), 7.42 - 7.47 (m, 3 H, ArH), 7.55 - 7.59 (m, 2 H, ArH), 7.62 - 7.66 (m, 1 H, ArH), 7.86 (d, 0.3 H, *J* = 2.0 Hz, ArH der *E*-Form), 7.87 (d, 0.7 H, *J* = 2.0 Hz, ArH der *Z*-Form), 8.05 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.11 (d, 0.3 H, *J*

= 13.9 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.81 (d, 0.3 H, J = 14.1 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.16 (s, 0.3 H, NH Lactam der *E*-Form), 10.19 (s, 0.7 H, NH Lactam der *Z*-Form), 12.25 (d, 0.7 H, J = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 20.3 (prim. C), 36.4 (sek. C), 116.4, 116.6 (2 C), 128.7 (2 C), 130.1 (2 C), 131.3 (2 C), 131.9, 133.0, 134.2, 145.5 (tert. C), 88.5 ($-\text{C}\equiv$), 89.2 ($-\text{C}\equiv$), 102.3, 117.3, 121.9, 122.2, 133.2, 137.1, 137.3, 172.6 (C Lactam), 187.7 (C Keton) (quart. C) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten die C-Atome der *E*-Form nicht detektiert werden.); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ [392.45]; MS (EI): m/z (%) = 392 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ ber. 392.1525; gef. 392.1521; HPLC: t_s : 3.04 min; Reinheit: 99.9%/100.0% [ACN:H₂O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

(4*Z*)-4-[(2-Methoxyanilino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**13d**)

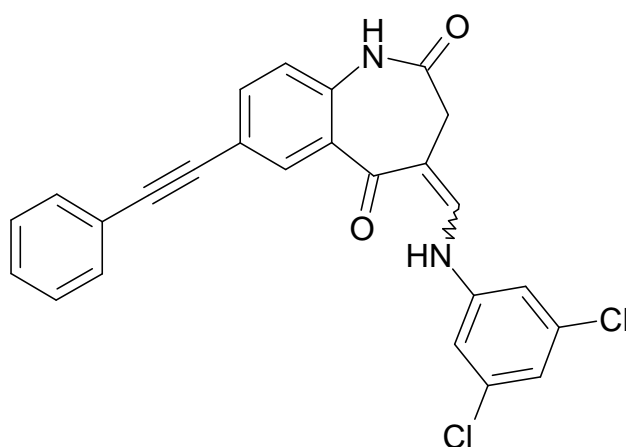


Nach AAV 6 aus 115.6 mg (0.35 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 50.7 μl (0.45 mmol) 2-Methoxyanilin (**121a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 111.4 mg (77.9%) eines gelben Feststoffes.

Schmp.: 280.0 °C Zersetzung, 280.5 °C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3187 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagern sich), 1680 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.23 (s, 2 H, CH₂), 3.93 (s, 3 H, CH₃), 7.01 („dt“, 1 H, J = 2.0/8.1/8.6 Hz, ArH), 7.07 - 7.15 (m, 3 H, ArH), 7.42 - 7.46 (m, 3 H, ArH), 7.57 - 7.66 (m, 4 H, ArH), 7.91 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 8.13 (d, 1 H, J = 12.6

Hz, =CH- Methyliden), 10.20 (s, 1 H, NH Lactam), 12.41 (d, 1 H, $J = 12.9$ Hz, NH Enamin); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 56.0 (prim. C), 36.5 (sek. C), 111.7, 113.9, 121.2, 121.9, 124.1, 128.7 (2 C), 131.3 (2 C), 133.3, 134.2, 144.0 (tert. C, ein C nicht detektiert bei 960 Scans, wahrscheinlich überlagert), 88.5 ($-\text{C}\equiv$), 89.2 ($-\text{C}\equiv$), 103.1, 117.3, 122.2, 128.6, 131.9, 137.2, 147.7, 172.5 (C Lactam), 187.8 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ [408.45]: ber. C: 76.45, H: 4.94, N: 6.86; gef. C: 76.34, H: 5.12, N: 6.93; HPLC: t_s : 2.38 min; Reinheit: 99.3%/99.3% [ACN:H₂O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(3,5-Dichloranilino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (13e)

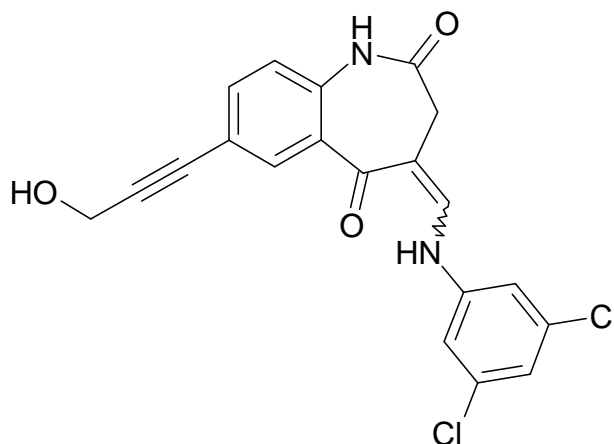


Nach AAV 6 aus 115.6 mg (0.35 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115e**) und 72.9 mg (0.45 mmol) 3,5-Dichloranilin (**121h**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 112.7 mg (72.0%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 278.5 °C beginnende Zersetzung, 286.3 °C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3189 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagern sich), 1681 cm^{-1} und 1633 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 3.25 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.50 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 7.14 (d, 0.3 H, $J = 8.3$ Hz, ArH der *E*-Form), 7.15 (d, 0.7 H, $J = 8.3$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.21 (t, 0.3 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *E*-Form), 7.25 (t, 0.7 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.39 (d, 0.7 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.42

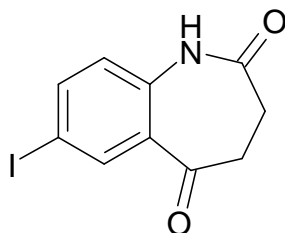
- 7.45 (m, 3 H, ArH), 7.55 - 7.59 (m, 3.3 H, ArH), 7.66 (dd, 0.3 H, $J = 2.3/8.3$ Hz, ArH der *E*-Form), 7.67 (dd, 0.7 H, $J = 2.3/8.3$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.85 (d, 0.7 H, $J = 2.3$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.86 (d, 0.3 H, $J = 2.0$ Hz, ArH der *E*-Form), 8.04 (d, 0.3 H, $J = 14.4$ Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 8.08 (d, 0.7 H, $J = 12.4$ Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 9.87 (d, 0.3 H, $J = 13.7$ Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.23 (s, 1 H, NH Lactam), 11.85 (d, 0.7 H, $J = 12.4$ Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 36.5 (sek. C), 114.6, 115.2 (2 C), 122.0, 122.4, 128.7 (2 C), 128.8, 131.3 (2 C), 133.0, 143.8 (tert. C), 88.4 ($-\text{C}\equiv$), 89.3 ($-\text{C}\equiv$), 104.5, 117.4, 131.5, 134.7, 134.9, 135.0 (2 C), 137.4, 172.3 (C Lactam), 189.0 (C Keton) (quart. C) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten die C-Atome der *E*-Form nicht detektiert werden.); $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [447.31]: ber. C: 67.13, H: 3.61, N: 6.26; gef. C: 67.18, H: 3.64, N: 6.31; HPLC: t_s : 2.79 min; Reinheit: 99.2%/99.1% [ACN:H₂O (75:25); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.10 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(3,5-Dichloranilino)methyliden]-7-(3-hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**13f**)



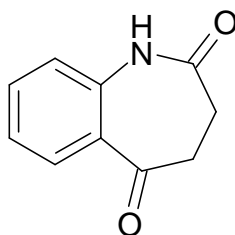
Nach AAV 6 aus 85.3 mg (0.3 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(3-hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115f**) und 64.8 mg (0.4 mmol) 3,5-Dichloranilin (**121h**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 84.3 mg (70.0%) eines gelben Feststoffes.

Schmp.: 289.0–298.5 °C Zersetzung; IR (KBr): 3185 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagern sich), 1667 cm^{-1} und 1648 (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 3.22 (s, 1.4 H, CH_2 Azepin der *Z*-Form), 3.48 (s, 0.6 H, CH_2 Azepin der *E*-Form), 4.31 und 4.32 (d, $J = 6.1$ Hz, CH_2 Hydroxypropinyl der *E*-Form und d, $J = 5.8$ Hz, CH_2 Hydroxypropinyl der *Z*-Form, zusammen 2 H, teilweise überlagert), 5.31 - 5.35 (m, 1 H, OH), 7.09 (d, 0.3 H, $J = 8.3$ Hz, ArH der *E*-Form), 7.10 (d, 0.7 H, $J = 8.6$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.20 (t, 0.3 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *E*-Form), 7.24 (t, 0.7 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.38 (d, 0.6 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *E*-Form), 7.52 - 7.55 (m, 1 H, ArH), 7.59 (d, 1.4 H, $J = 1.8$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.71 (d, 0.7 H, $J = 2.0$ Hz, ArH der *Z*-Form), 7.73 (d, 0.3 H, $J = 2.3$ Hz, ArH der *E*-Form), 8.02 (d, 0.3 H, $J = 12.4$ Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 8.06 (d, 0.7 H, $J = 12.1$ Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 9.85 (d, 0.3 H, $J = 13.4$ Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.17 (s, 1 H, NH Lactam), 11.82 (d, 0.7 H, $J = 12.4$ Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.2 (CH_2 Azepin der *E*-Form), 36.4 (CH_2 Azepin der *Z*-Form), 47.5 (CH_2 Hydroxypropinyl der *E*-Form), 49.4 (CH_2 Hydroxypropinyl der *Z*-Form) (sek. C), 114.6, 115.2 (2 C), 121.5, 121.8, 121.9, 122.3, 132.7, 134.7, 138.4, 143.7 (tert. C, 3 C nicht detektiert bei 4000 Scans), 104.5, 107.2, 117.6, 117.7, 131.4, 133.5, 134.6, 134.9, 135.0 (2 C), 137.2, 142.6, 143.8, 170.8 (C Lactam der *E*-Form), 172.3 (C Lactam der *Z*-Form), 187.7 (C Keton der *E*-Form), 189.0 (C Keton der *Z*-Form) (quart. C, 5 C nicht detektiert bei 4000 Scans) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten nicht alle C-Atome detektiert werden.); $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [401.24]; MS (EI): m/z (%) = 400 (100) $[\text{M}]^{+}$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^{+}$ ber. 400.0381; gef. 400.0362; HPLC: t_s : 4.45 min; Reinheit: 99.2%/98.9% [ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (14a)

Zu einer Lösung von 5.24 g (14 mmol) 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**50a**) in 140 ml DMSO werden 0.5 ml Wasser hinzugefügt. Die Mischung wird unter Stickstoff bei 150 °C gerührt. Nach 1 h und 3 h werden nochmals je 0.5 ml Wasser zugegeben. Nach insgesamt 4 h lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt in 280 ml Wasser. Das Gemisch wird 12 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3.38 g (80.2%) farblose Kristalle.

Schmp.: 216 °C (Lit.¹⁶: 217 °C).

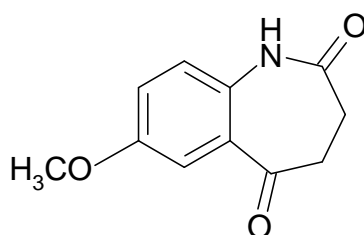
3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (14b)

3.7 g (15 mmol) 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**50b**) werden unter Stickstoff in 40 ml DMSO unter Zusatz von 0.5 ml Wasser bei 150 °C gerührt. Nach 1 h und 3 h werden nochmals je 0.5 ml Wasser zugegeben. Nach insgesamt 4 h lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt in 300 ml Wasser. Das Gemisch wird 12 h im Kühlschrank stengelassen. Dann werden die entstandenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser und Petrolether ge-

waschen und aus Ethanol umkristallisiert. Es entstehen 2.2 g (78%) farblose Kristalle.

Schmp.: 188 °C (Lit.¹⁴⁵: 187-188 °C).

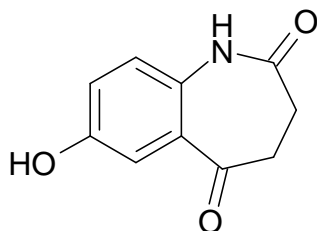
7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (14c)



832.0 mg (3 mmol) 5-Hydroxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**50c**) werden mit 0.5 ml Wasser in 8.1 ml DMSO unter Stickstoff auf 150 °C erhitzt. Nach 1 h und 3 h werden abermals je 0.5 ml Wasser hinzugegeben. Nach insgesamt 4 h lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt in 60 ml Wasser. Das Gemisch wird 12 h im Kühlschrank aufbewahrt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und unter vermindertem Druck über Blaugel getrocknet. Man erhält 436.4 mg (70.9%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 180 °C (Lit.¹⁴¹: 181 °C).

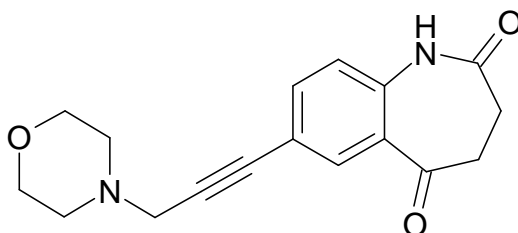
7-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (14d)



Nach AAV 8 aus 352.3 mg (1.72 mmol) 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14c**). Man erhält 298.6 mg (91%) eines gelblich-beigen Pulvers, das ohne weitere Reinigung zur Darstellung von **17** verwendet wird.

Schmp.: 191 °C (Lit.¹⁴⁶: 192 °C).

7-[3-(4-Morpholinyl)-1-propinyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**15**)

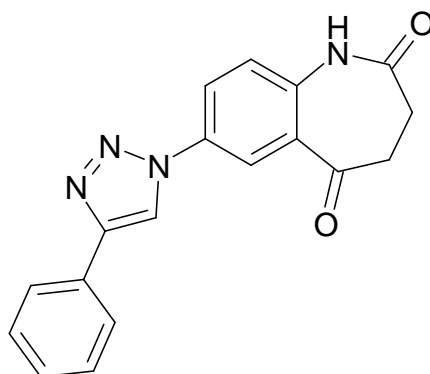


Eine Lösung aus 150.5 mg (0.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**), 17.5 mg (0.025 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid und 9.5 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)-iodid in 5 ml Morpholin (**97**), das sowohl als Lösemittel als auch als Reaktionspartner dient, wird unter Stickstoff bei 0 °C gerührt. Es werden langsam 64.7 µl (0.6 mmol) Propargylbromid (**95**) hinzugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt, bis laut dünnsschichtchromatographischer Reaktionskontrolle das Edukt 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) abreagiert hat. Es entsteht ein weißer Niederschlag, der abgesaugt und mit etwas Morpholin nachgewaschen wird. Das orange Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der orange Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt. Das Kieselgel zum Packen der Säule wird in einem Gemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) aufgeschlemmt. Als Elutionsmittel wird zunächst ein Gemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) verwendet. Nachdem die Fraktionen einer Verunreinigung die Säule verlassen haben, wird der Ethylacetat-Anteil des Elutionsmittels schrittweise erhöht, um das gewünschte Produkt von der Säule zu eluieren. Man erhält 25.9 mg (17.4%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 194.0 °C Zersetzung, 211.3 °C dunkelbraune Schmelze; IR (KBr): 3207 cm⁻¹ (NH Lactam), 1660 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.50 - 2.52 (m, 4 H, 2 × CH₂ Morpholinyl, vom DMSO überlagert), 2.67 - 2.70 (m, 2 H, CH₂

Azepin), 2.90 - 2.93 (m, 2 H, CH₂ Azepin), 3.51 (s, 2 H, CH₂ Propinyl), 3.61 (m, 4 H, 2 × CH₂ Morpholinyl), 7.16 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.59 (dd, 1 H, J = 2.3/8.3 Hz, ArH), 7.83 (d, 1 H, J = 2.3 Hz, ArH), 10.23 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.1, 37.8, 46.9, 51.7 (2 C), 66.0 (2 C) (sek. C), 122.1, 133.3, 136.3 (tert. C), 83.6 (-C \equiv), 85.4 (-C \equiv), 117.1, 126.5, 139.0, 173.3 (C Lactam), 197.7 (C Keton) (quart. C); C₁₇H₁₈N₂O₃ [298.34]; MS (EI): m/z (%) = 298 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (m/z) [M]⁺ ber. 298.1317; gef. 298.1311; HPLC: t_s : 2.98 min; Reinheit: 99.7%/99.7% [ACN:H₂O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**16a**)

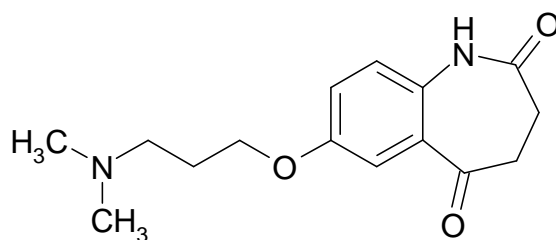


301.1 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**), 68.2 mg (1.05 mmol) Natriumazid, 109.8 μ l (1 mmol) Phenylacetylen (**54c**), 19.8 mg (0.1 mmol) Natriumascorbat, 19.0 mg (0.1 mmol) Kupfer(I)-iodid und 21.4 mg (0.15 mmol) *trans*-*N,N*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (ligand A) (**98**) werden in einem Gemisch aus 2.5 ml DMSO und 0.8 ml Wasser unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Mit der Zeit bildet sich ein Präzipitat. Wenn das Edukt abreagiert hat oder die Reaktion zum Stillstand kommt (nach ca. 6 Stunden), werden 50 ml Wasser in die Mischung gegeben. Es wird im Eisbad heruntergekühlt. Das Präzipitat wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus DMF erhält man 60.7 mg (19.1%) eines orangen Pulvers.

Schmp.: ab 245.0 °C hellbraun, ab 280.0 °C dunkelbraun, ab 300.0 °C schwarz (Zersetzung); IR (KBr): 3196 cm⁻¹ (NH Lactam), 1683 cm⁻¹ und 1670 cm⁻¹ (C=O); ¹H-

NMR ($[D_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.75 - 2.78 (m, 2 H, CH_2), 3.00 - 3.03 (m, 2 H, CH_2), 7.37 - 7.42 (m, 2 H, ArH), 7.48 - 7.52 (m, 2 H, ArH), 7.95 - 7.98 (m, 2 H, ArH), 8.15 (dd, 1 H, $J = 2.8/8.8$ Hz, ArH), 8.35 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz, ArH), 9.37 (s, 1 H, ArH), 10.36 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[D_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.0, 37.8 (sek. C), 119.5, 121.1, 123.4, 125.3 (2 C), 125.5, 128.3, 129.0 (2 C) (tert. C), 127.2, 130.1, 132.0, 139.3, 147.4, 173.4 (C Lactam), 197.6 (C Keton) (quart. C); $C_{18}H_{14}N_4O_2$ [318.33]; MS (EI): m/z (%) = 290 (100), 318 (2) $[M]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[M]^+$ ber. 318.1117; gef. 318.1111; HPLC: t_s : 7.11 min; Reinheit: 98.1%/98.4% [Probe in TFA gelöst und mit DMSO verdünnt; ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

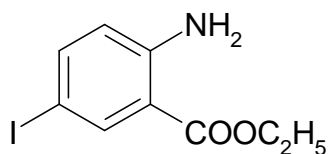
7-[3-(Dimethylamino)propoxy]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17**)



139.6 mg (0.73 mmol) 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14d**) werden mit 1.463 g (10.6 mmol) Kaliumcarbonat in 7.3 ml DMSO suspendiert. Die Suspension wird unter Stickstoff bei 60 °C gerührt. Innerhalb von 1 h wird eine Lösung aus 130.4 mg (0.82 mmol) *N*-(3-Chlorpropyl)-*N,N*-dimethylamin-Hydrochlorid (**146**) in 7.3 ml DMSO hinzuge tropft. Das Rühren wird 1 h fortgesetzt, bis laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle kein Edukt mehr zu detektieren ist. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch ohne vorheriges Abkühlen in ca. 80 ml Wasser gegossen. Es wird sechsmal mit jeweils 35 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, bis eine gelbe ölige Phase zurückbleibt. Nach einiger Zeit bilden sich Kristalle, die abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und unter Vakuum getrocknet werden. Man erhält 14.6 mg (7.2%) beige Kristalle.

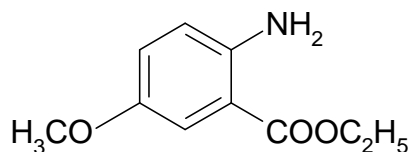
Schmp.: 245.5 °C; IR (KBr): 3219 cm^{-1} (NH Lactam), 1665 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.83 (quint, 2 H, J = 6.6 Hz, CH_2 Aminopropyl), 2.13 (s, 6 H, 2 \times CH_3), 2.34 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, CH_2 Aminopropyl), 2.61 - 2.64 (m, 2 H, CH_2 Azepin), 2.88 - 2.91 (m, 2 H, CH_2 Azepin), 3.99 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH_2 Aminopropyl), 7.09 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, ArH), 7.17 (dd, 1 H, J = 3.0/8.6 Hz, ArH), 7.25 (d, 1 H, J = 3.0 Hz, ArH), 9.91 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 45.2 (2 C) (prim. C), 26.8, 29.2, 38.4, 55.5, 66.2 (sek. C), 113.2, 121.8, 123.5 (tert. C), 127.7, 132.8, 154.4, 173.3 (C Lactam), 198.6 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ [276.33]: ber. C: 65.20, H: 7.30, N: 10.14; gef. C: 65.01, H: 7.44, N: 10.43; HPLC: t_s : 3.54 min; Reinheit: 98.2%/97.1% [ACN:H₂O (10:90); 15 min; Flussrate: 0.500 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 2.30 min; 100%-Methode].

2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (47a)

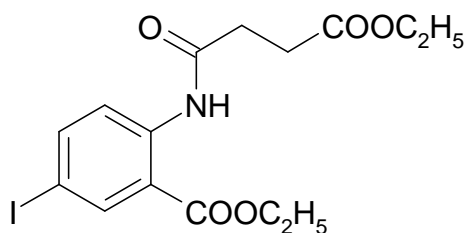


Zu einer Lösung aus 13.2 g (0.05 mol) 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**46**) in 80 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 13.8 g (0.1 mol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 4.9 ml (0.06 mol) Iodethan in 20 ml *N,N*-Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur zu der Mischung hinzuge tropft. Anschließend wird die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in 400 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und einer kleinen Menge Petrolether gewaschen und aus Petrolether umkristallisiert. Es entstehen 10.48 g (72%) beige Kristalle.

Schmp.: 70 °C (Lit.¹⁵: 69-70 °C).

2-Amino-5-methoxybenzoesäureethylester (**47c**)

3.844 g (23 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäure (**114**) werden in 160 ml absolutem Ethanol gelöst. Es wird so lange Chlorwasserstoffgas eingeleitet, bis sich ein deutlicher Bodensatz des Hydrochlorids gebildet hat (ca. 30 Minuten). Man lässt etwa 30 Minuteniterrühren. Anschließend wird zum Rückfluss erhitzt. Nach 24 h wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 400 ml Wasser aufgenommen, mit 5%iger Natriumacetat-Lösung neutralisiert und fünfmal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhält 4.0 g (89.1%) eines gelblichen Öls, das nicht weiter gereinigt wird.¹⁴¹

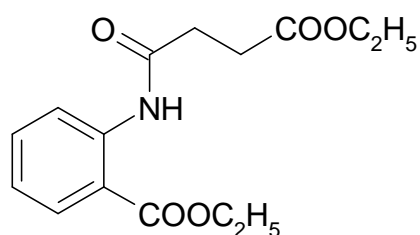
2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (**49a**)

Zu einer Lösung aus 10.19 g (35 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**47a**), 4 ml Pyridin und 35 ml Toluol wird unter Rühren und Kühlen bei 0 °C bis 10 °C eine Lösung von 5.97 ml (42 mmol) Bernsteinsäureethylesterchlorid (**48**) in 10.5 ml Toluol hinzuge tropft. Die entstandene Suspension wird 2 h zum Sieden unter Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird abgesaugt und zweimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird nacheinander mit 10 ml 10%iger Salzsäure, 10 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase

wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol entstehen 14.1 g (95.9%) farblose Kristalle.

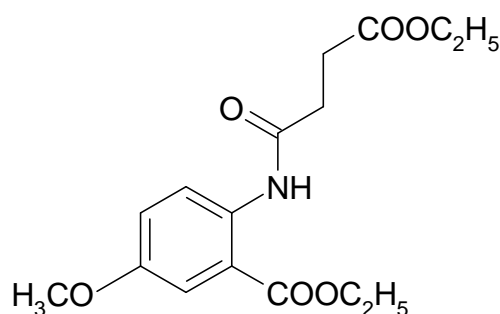
Schmp.: 106 °C (Lit.¹⁶: 106 °C).

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-benzoesäureethylester (**49b**)



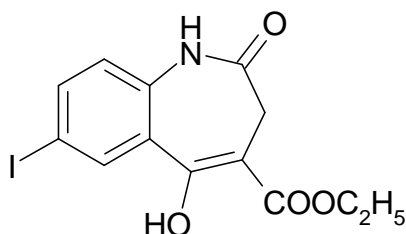
Zu einem Gemisch aus 29.7 g (0.18 mol) Anthranilsäureethylester (**47b**), 20 ml Pyridin und 75 ml Toluol wird unter Rühren und Kühlen bei 0 °C bis 10 °C eine Lösung von 36.2 g (0.22 mol) Bernsteinsäureethylesterchlorid (**48**) in 25 ml Toluol hinzuge tropft. Die entstandene Suspension wird für 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 25 ml Wasser hinzugegeben und in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird nacheinander mit 25 ml 10%iger Salzsäure und 25 ml 10%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das resultierende Öl wird in 15 ml Ethanol aufgekocht, wonach 39.6 g (75%) farblose Kristalle ausfallen.

Schmp.: 60 °C (Lit.¹⁴⁷: 60 °C).

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäureethylester (**49c**)

Zu einer gerührten Lösung von ca. 3.32 g (17 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäureethylester (**47c**) und 2.2 ml Pyridin in 7.7 ml Toluol wird bei 0 °C bis 10 °C eine Lösung von 3.27 ml (23 mmol) Bernsteinsäureethylesterchlorid (**48**) in 3.4 ml Toluol hinzuge tropft. Die resultierende Suspension wird für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 5.1 ml Wasser zu dem Ansatz hinzugegeben. Mit einem Scheidetrichter wird die wässrige Phase abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird mit 2.13 ml 1M-Salzsäure und 2.13 ml 5%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.23 g (22.3%) beige Nadeln.

Schmp.: 66 °C (Lit.¹⁴¹: 68 °C).

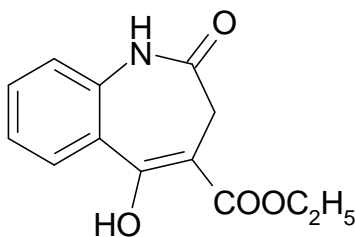
5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**50a**)

4.7 g (117.2 mmol) Kaliumhydrid, abgetropft aus der Suspension in Mineralöl, (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit jeweils 11 ml getrocknetem Toluol gewaschen und dann in 50 ml getrocknetem Toluol suspendiert. 10.5 g (25 mmol) 2-

[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (**49a**) werden in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid und 50 ml getrocknetem Toluol gelöst und über einen Tropftrichter langsam zu der unter Stickstoff im vorgekühlten Silikonbad gerührten Suspension getropft. Nach Beendigung der Gas- bzw. Blasenentwicklung wird für 2 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden vorsichtig zunächst 5 ml Eisessig und dann 100 ml Wasser zugetropft. Die Suspension wird für 15 min im Eisbad gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Ethanol/Toluol umkristallisiert. Es entstehen 8.36 g (89.6%) farblose Kristalle.

Schmp.: 254 °C (Zersetzung) (Lit.¹⁶: 254 °C (Zersetzung)).

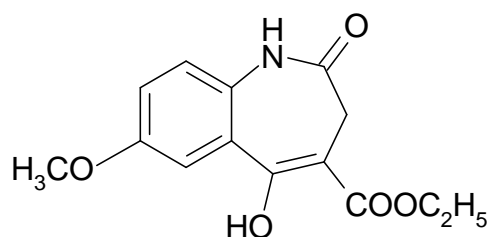
5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**50b**)



10 g (0.25 mol) Kaliumhydrid, abgetropft aus der Suspension in Mineralöl, (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit jeweils 35 ml getrocknetem Toluol gewaschen und dann in 40 ml getrocknetem Toluol suspendiert. 14.7 g (0.05 mol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-benzoesäureethylester (**49b**) werden in 22 ml *N,N*-Dimethylformamid und 150 ml getrocknetem Toluol gelöst und langsam zu der unter Stickstoff im vorgekühlten Silikonbad gerührten Suspension getropft. Nach Abschluss der Gas- bzw. Blasenentwicklung wird für 3 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden vorsichtig zunächst 8 ml Eisessig und dann 150 ml Wasser zugetropft. Nach dem Rühren der Suspension im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Es entstehen 10.4 g (84%) farblose Kristalle.

Schmp.: 212 °C (Lit.⁷⁵: 210-213 °C).

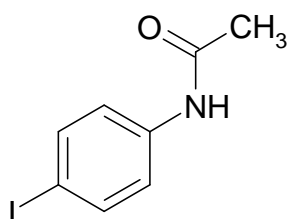
5-Hydroxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester
(50c)



765.0 mg (19.1 mmol) Kaliumhydrid, abgetropft aus der Suspension in Mineralöl, (CAVE! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit) werden unter Stickstoff dreimal mit je 6 ml getrocknetem Toluol gewaschen und anschließend in 6 ml getrocknetem Toluol suspendiert. 1.23 g (3.8 mmol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäureethylester (**49c**) werden in 1.7 ml *N,N*-Dimethylformamid und 11.5 ml getrocknetem Toluol gelöst und über einen Tropftrichter in die unter Stickstoff im vorgekühlten Siliconbad gerührte Suspension getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird für 3 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden vorsichtig 0.8 ml Eisessig und dann 11.5 ml Wasser zugetropft. Die Suspension wird für 15 Minuten im Eisbad gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 674 mg (64%) farblose Nadeln.

Schmp.: 190 °C (Zersetzung) (Lit.¹⁴¹: 191-193 °C (Zersetzung)).

N-(4-Iodphenyl)acetamid (**51**)

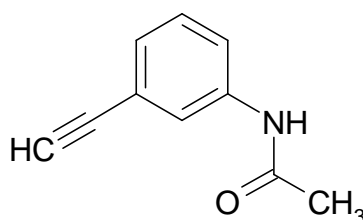


Eine Lösung von 9.86 g (45 mmol) 4-Iodanilin (**52**) und 19.3 ml (137 mmol) Triethylamin in 100 ml Dichlormethan wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 12.75 ml

(135 mmol) Acetanhydrid (**53**) hinzugetropft. Die Mischung wird für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird sie auf Raumtemperatur gebracht und für 2 h gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter Vakuum abrotiert. Der feste Rückstand wird in 30 ml heißem Dichlormethan suspendiert. Nach Filtration erhält man 9.24 g (78.6%) farblose Kristalle als Rückstand.

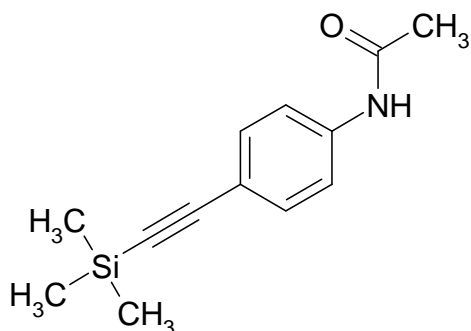
Schmp.: 182 °C (Lit.¹⁴⁸: 184 °C).

N-(3-Ethynylphenyl)acetamid (**54f**)



Eine Lösung von 338 µl (3 mmol) 3-Ethynylanilin (**54h**) und 1.3 ml (9.1 mmol) Triethylamin in 7 ml Dichlormethan wird auf 0 °C abgekühlt. 850.4 µl (9 mmol) Acetanhydrid (**53**) werden hinzugetropft. Die Mischung wird für 10 min bei 0 °C gelassen, dann wird sie auf Raumtemperatur gebracht. Es wird 2 h gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter Vakuum abrotiert. Es bleibt ein gelbliches Öl zurück, das mit 6 ml Ethanol/Wasser (1+2) bei 65-70 °C aufgekocht wird. Beim Abkühlen der Lösung bilden sich 208.0 mg (43.6%) beige Nadeln.

Schmp.: 95.4 °C (Lit.⁷⁷: 94-96 °C); HPLC: t_s : 3.90 min; Reinheit: 98.5%/96.8% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

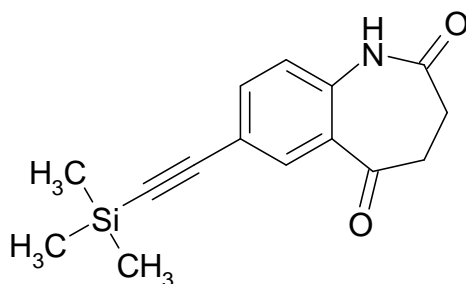
N-{4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}acetamid (**55**)

Nach AAV 1, wobei statt 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) *N*-(4-Iodphenyl)acetamid (**51**) verwendet wird. Aus 261.0 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)acetamid (**51**) und 130.0 μ l (1 mmol) Trimethylsilylacetylen (**54a**). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan erhält man 84.0 mg (36.4%) beige Kristalle.

Schmp.: 146.8 °C; IR (KBr): 3305 und 3255 cm^{-1} (NH Amid), 2156 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$ -), 1670 cm^{-1} und 1536 cm^{-1} (C=O von Amid I und Amid II); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.21 (s, 9 H, CH_3 Trimethylsilyl), 2.05 (s, 3 H, CH_3 Amid), 7.37 - 7.39 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.58 - 7.60 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 10.10 (s, 1 H, NH Amid); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 0.1 (3 C) (CH_3 Trimethylsilyl), 24.0 (CH_3 Amid) (prim. C), 118.6 (2 C), 132.2 (2 C) (tert. C), 92.8, 105.4, 116.2, 139.9, 168.5 (C Amid) (quart. C); $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSi}$ [231.37]: ber. C: 67.49, H: 7.41, N: 6.05; gef. C: 67.12, H: 7.37, N: 5.78; HPLC: t_{s} : 2.69 min; Reinheit: 99.6%/99.8% [ACN:H₂O (55:45); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

Die Daten des ^{13}C -NMR in CDCl_3 sind bereits bekannt.¹⁴⁹

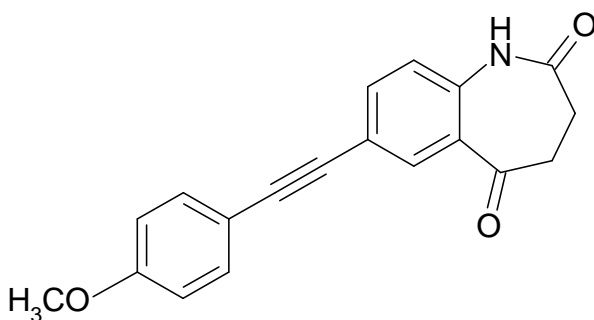
7-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56a**)



Nach AAV 1 aus 752.7 mg (2.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 1.31 ml (10 mmol) Trimethylsilylacetylen (**54a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 585.0 mg (86.2%) beige Kristallnadeln.

Schmp.: 220 - 221.3 °C Zersetzung; IR (KBr): 3207 cm^{-1} (NH Lactam), 2161 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$ -), 1669 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.22 (s, 9 H, CH_3 Trimethylsilyl), 2.67 - 2.70 (m, 2 H, CH_2), 2.90 - 2.93 (m, 2 H, CH_2), 7.15 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.60 (dd, 1 H, $J = 2.0/8.3$ Hz, ArH), 7.84 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.29 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 0.2 (3 C) (prim. C), 29.0, 37.6 (sek. C), 122.0, 133.8, 136.3 (tert. C), 94.3, 103.8, 116.8, 126.3, 139.5, 173.4 (C Lactam), 197.4 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Si}$ [271.39]: ber. C: 66.39, H: 6.31, N: 5.16; gef. C: 66.00, H: 6.32, N: 5.01; HPLC: t_s : 4.72 min; Reinheit: 99.4%/99.6% [ACN: H_2O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

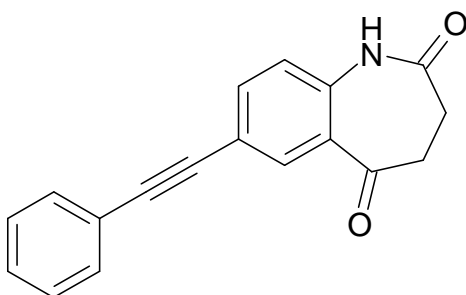
7-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56b**)



Nach AAV 1 aus 301.1 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 198.2 mg (1.5 mmol) 1-Ethynyl-4-methoxybenzol (**54b**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 168.5 mg (55.2%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 241.2 - 243.8 °C Zersetzung; IR (KBr): 3197 cm^{-1} (NH Lactam), 2205 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$ -), 1667 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.70 - 2.73 (m, 2 H, CH_2), 2.92 - 2.96 (m, 2 H, CH_2), 3.80 (s, 3 H, CH_3), 6.97 - 7.00 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.20 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.49 - 7.52 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.67 (dd, 1 H, J = 2.3/8.6 Hz, ArH), 7.93 (d, 1 H, J = 2.3 Hz, ArH), 10.28 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.2 (prim. C), 29.1, 38.9 (sek. C), 114.4 (2 C), 122.1, 132.9 (2 C), 133.1, 136.0 (tert. C), 86.7 ($\text{C}\equiv$), 89.6 ($\text{C}\equiv$), 114.0, 117.4, 126.5, 139.0, 159.6, 173.4 (C Lactam), 197.6 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ [305.33]; MS (EI): m/z (%) = 305 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ ber. 305.1052; gef. 305.1054; HPLC: t_{s} : 2.82 min; Reinheit: 95.6%/96.0% [ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**)

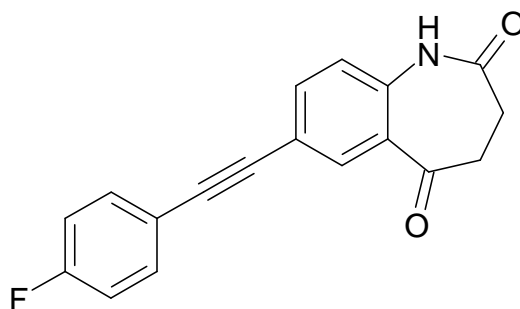


Nach AAV 1 aus 1.204 g (4 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 878.6 μl (8 mmol) Phenylacetylen (**54c**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 1.014 g (92.1%) goldbraune Kristalle.

Schmp.: 218.0 - 220.3 °C Zersetzung; IR (KBr): 3196 cm^{-1} (NH Lactam), 1672 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.70 - 2.73 (m, 2 H, CH_2), 2.93 -

2.96 (m, 2 H, CH₂), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.41 - 7.45 (m, 3 H, ArH), 7.56 - 7.58 (m, 2 H, ArH), 7.71 (dd, 1 H, $J = 2.0/8.6$ Hz, ArH), 7.96 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.31 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.1, 37.7 (sek. C), 122.2, 128.7 (2 C), 128.8, 131.3 (2 C), 133.4, 136.2 (tert. C), 88.1 (-C \equiv), 89.4 (-C \equiv), 116.9, 122.1, 126.5, 139.3, 173.4 (C Lactam), 197.6 (C Keton) (quart. C); C₁₈H₁₃NO₂ [275.30]; MS (EI): m/z (%) = 275 (100) [M]⁺; HRMS (EI): (m/z) [M]⁺ ber. 275.0946; gef. 275.0944; HPLC: t_s : 3.00 min; Reinheit: 99.4%/99.4% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(4-Fluorphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56d**)

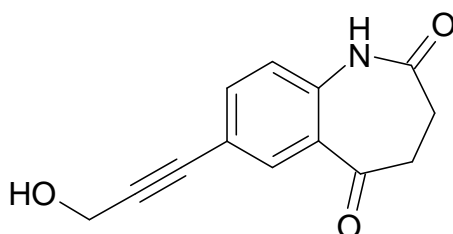


Nach AAV 1 aus 301.1 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 401.2 μ l (3.5 mmol) 1-Ethynyl-4-fluorbenzol (**54d**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 174.4 mg (59.5%) beige Kristalle.

Schmp.: 249.7 - 256.7 °C Zersetzung; IR (KBr): 3196 cm⁻¹ (NH Lactam), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.70 - 2.73 (m, 2 H, CH₂), 2.93 - 2.96 (m, 2 H, CH₂), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.25 - 7.31 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.61 - 7.66 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.70 (dd, 1 H, $J = 2.3/8.3$ Hz, ArH), 7.97 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz, ArH), 10.32 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.1, 37.7 (sek. C), 116.0 (d, ² $J_{C,F} = 22.0$ Hz, 2 C), 122.2, 133.4, 133.7 (d, ³ $J_{C,F} = 8.7$ Hz, 2 C), 136.2 (tert. C), 87.8 (d, ⁵ $J_{C,F} = 1.5$ Hz, 1 C, -C \equiv), 88.3 (-C \equiv), 116.8, 118.6 (d, ⁴ $J_{C,F} = 3.0$ Hz, 1 C), 126.5, 139.4, 162.0 (d, ¹ $J_{C,F} = 247.9$ Hz, 1 C), 173.4 (C Lactam), 197.6 (C Keton) (quart. C); C₁₈H₁₂FNO₂ [293.29]: ber. C: 73.71, H: 4.12, N: 4.78; gef. C: 73.34, H: 4.03, N: 4.69;

HPLC: t_s : 3.36 min; Reinheit: 99.3%/99.3% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

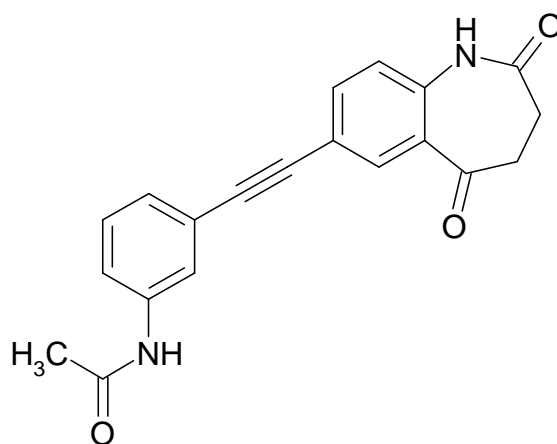
7-(3-Hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56e**)



Nach AAV 1 aus 903.2 mg (3 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 525.6 μ l (9 mmol) Propargylalkohol (**54e**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 471.5 mg (68.6%) beige Kristalle.

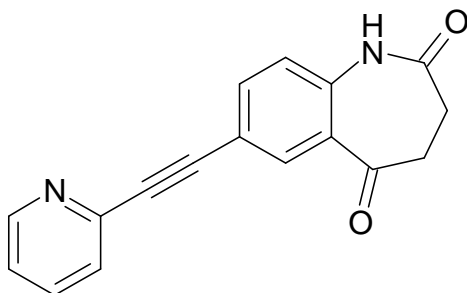
Schmp.: ab 177.0 °C orange, beginnende Zersetzung, bei 180.5 °C Schmelze; IR (KBr): 3208 cm^{-1} (NH Lactam), 2230 cm^{-1} ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 1666 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.68 - 2.71 (m, 2 H, CH₂ Azepin), 2.90 - 2.93 (m, 2 H, CH₂ Azepin), 4.30 (d, 2 H, J = 5.3 Hz, CH₂ Propinyl), 5.33 (t, 1 H, J = 5.8 Hz, OH), 7.17 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.58 (dd, 1 H, J = 2.0/8.3 Hz, ArH), 7.83 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 10.26 (s, 1 H, NH Lactam); $^{13}\text{C-NMR}$ ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.1, 37.7, 49.4 (sek. C), 122.1, 133.2, 136.3 (tert. C), 82.3 ($\text{-C}\equiv$), 90.0 ($\text{-C}\equiv$), 117.1, 126.4, 139.1, 173.4 (C Lactam), 197.6 (C Keton) (quart. C); C₁₃H₁₁NO₃ [229.23]: ber. C: 68.11, H: 4.84, N: 6.11; gef. C: 68.00, H: 4.92, N: 5.95; MS (EI): m/z (%) = 229 (100) [M]⁺; HPLC: t_s : 2.45 min; Reinheit: 97.3%/98.1% [ACN:H₂O (15:85); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

N-{3-[(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)ethynyl]phenyl}acetamid
(**56f**)



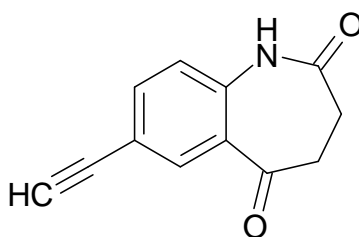
Nach AAV 1 aus 240.9 mg (0.8 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 382.0 mg (2.4 mmol) *N*-(3-Ethynylphenyl)acetamid (**54f**). Nach Auftrennung des entstandenen Stoffgemisches über die präparative HPLC (Elutionsmittel: Acetonitril/Wasser 40:60; t_s : 1.74 min) erhält man 92.3 mg (34.7%) (bezogen auf die wasserfreie Substanz) weiße Kristalle.

Schmp.: 258.2 - 261.0 °C Zersetzung; IR (KBr): 3225 cm^{-1} (NH Lactam und NH Amid, teilweise überlagert), 1681 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} und 1583 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.06 (s, 3 H, CH_3), 2.70 - 2.73 (m, 2 H, CH_2), 2.93 - 2.96 (m, 2 H, CH_2), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.23 (dt, 1 H, $J = 1.3/7.8$ Hz, ArH), 7.35 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.51 - 7.54 (m, 1 H, ArH), 7.72 (dd, 1 H, $J = 2.3/8.3$ Hz, ArH), 7.87 (t, 1 H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 7.95 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.06 (s, 1 H, NH Amid), 10.31 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (prim. C), 29.1, 37.7 (sek. C), 119.4, 121.4, 122.2, 126.0, 129.2, 133.4, 136.3 (tert. C), 87.8 ($-\text{C}\equiv$), 89.4 ($-\text{C}\equiv$), 116.8, 122.3, 126.5, 139.4, 139.5, 168.6 (C Amid), 173.4 (C Lactam), 197.6 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 \times 1 \text{ H}_2\text{O}$ [350.37]: ber. C: 68.56, H: 5.18, N: 8.00; gef. C: 68.27, H: 5.18, N: 7.74; HPLC: t_s : 4.36 min; Reinheit: 99.9%/99.9% [ACN:H₂O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(2-Pyridinylethynyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (56g)

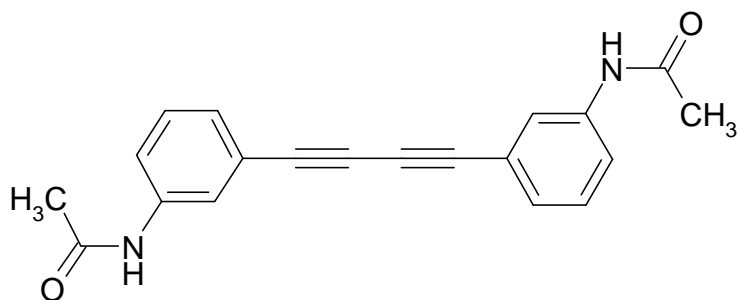
Nach AAV 1 aus 301.1 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 303.3 μ l (3 mmol) 2-Ethynylpyridin (**54g**). Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 92.0 mg (33.3%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 218 °C Zersetzung; IR (KBr): 3201 cm^{-1} (NH Lactam), 2217 cm^{-1} ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 1684 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.72 - 2.75 (m, 2 H, CH_2), 2.95 - 2.98 (m, 2 H, CH_2), 7.26 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.41 - 7.44 (m, 1 H, ArH), 7.68 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.77 (dd, 1 H, $J = 2.0/8.6$ Hz, ArH), 7.87 („dt“, 1 H, $J = 1.5/7.6/7.8$ Hz, ArH), 8.02 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 8.63 (m, 1 H, ArH), 10.37 (s, 1 H, NH Lactam); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.0, 37.6 (sek. C), 122.2, 123.6, 127.4, 133.9, 136.5, 136.8, 150.1 (tert. C), 87.2 ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 89.0 ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 115.9, 126.4, 139.9, 142.1, 173.4 (C Lactam), 197.4 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ [276.29]; MS (EI): m/z (%) = 276 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ ber. 276.0899; gef. 276.0899; HPLC: t_s : 3.43 min; Reinheit: 99.9%/99.7% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

7-Ethynyl-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (56j)

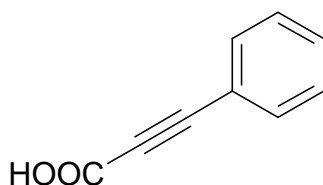
Zu einer Lösung von 271.4 mg (1 mmol) 7-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56a**) in 8 ml THF wird langsam eine Lösung von 1.51 g (4.8 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in 12 ml THF hinzugegeben. Es wird für 5 min unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 30 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der resultierende dunkelbraune ölige Rückstand wird zum Auftragen auf die Säule in 3 ml Aceton gelöst und mittels Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wird ein Gemisch aus Aceton/Cyclohexan (1:1) verwendet. Das Kieselgel zum Packen der Säule wird im Elutionsmittel aufgeschlemmt. Man erhält 71.3 mg (35.8%) gelbe Kristalle.

Schmp.: ab 217 °C Zersetzung; IR (KBr): 3263 (C≡C-H), 3211 cm⁻¹ (NH Lactam), 1666 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.68 - 2.71 (m, 2 H, CH₂), 2.91 - 2.94 (m, 2 H, CH₂), 4.20 (s, 1 H, C≡C-H), 7.18 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.63 (dd, 1 H, *J* = 1.8/8.3 Hz, ArH), 7.87 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz, ArH), 10.27 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.0, 37.7 (sek. C), 80.9 (C Ethinyl), 122.1, 133.7, 136.6 (tert. C), 82.2 (C Ethinyl), 116.3, 126.4, 139.5, 173.4 (C Lactam), 197.5 (C Keton) (quart. C); C₁₂H₉NO₂ [199.21]: ber. C: 72.35, H: 4.55, N: 7.03; gef. C: 71.94, H: 4.59, N: 6.94; HPLC: t_s: 2.02 min; Reinheit: 97.8%/98.2% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

N-(3-{4-[3-(Acetylamino)phenyl]-1,3-butadiinyl}phenyl)acetamid (**57b**)

Nach AAV 1 aus 240.9 mg (0.8 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 382.0 mg (2.4 mmol) *N*-(3-Ethynylphenyl)acetamid (**54f**). Nach Trennung des entstandenen Stoffgemisches über die präparative HPLC (Elutionsmittel: Acetonitril/Wasser 40:60; t_s : 7.49 min) erhält man 31.1 mg (11.7%) farblose Kristalle.

Schmp.: 244.0 °C (Lit.^{78, 79}: 252 °C bzw. 259 °C), wobei es durch eine Photoreaktion relativ schnell zur Zersetzung der Verbindung kommt; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.06 (s, 6 H, 2 \times CH₃), 7.28 („dt“, 2 H, J = 1.3/1.3/7.6 Hz, ArH), 7.37 (t, 2 H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.59 - 7.61 (m, 2 H, ArH), 7.88 (t, 2 H, J = 1.5 Hz, ArH), 10.11 (s, 2 H, 2 \times NH Amid); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (2 C) (prim. C), 120.6 (2 C), 122.1 (2 C), 127.0 (2 C), 129.4 (2 C) (tert. C), 73.1 (2 C) (-C \equiv), 81.8 (2 C) (-C \equiv), 120.5 (2 C), 139.6 (2 C), 168.6 (2 C) (C Amid) (quart. C).

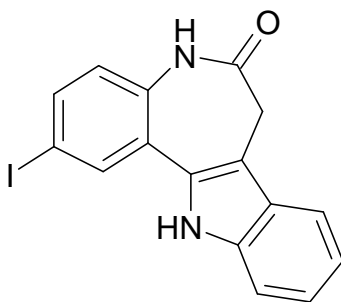
3-Phenyl-2-propinsäure (**65**)

Eine Mischung aus 245.2 μl (2 mmol) 3-Phenyl-2-propin-1-ol (**64**), 21.9 mg (0.14 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (= TEMPO, freies Radikal), 10 ml Acetonitril und 7.5 ml Kalium-Natrium-Phosphatpuffer (pH = 6.8) wird auf 35 °C erhitzt. Die Herstellung des Phosphatpuffers erfolgte nach der Vorschrift aus Hagers Handbuch

S. 357.¹⁵⁰ Hierzu wurden Lösungen von 5.938 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ aufgefüllt auf 500 ml Wasser und 4.5365 g KH_2PO_4 aufgefüllt auf 500 ml Wasser zusammen gegeben. Dann werden gleichzeitig über 2 h 2 ml Natriumchlorit-Lösung (NaClO_2 / 9.14 g 80%iges/ 4 mmol in 2 ml Wasser) und 1 ml Natriumhypochlorit-Lösung (NaOCl / 53 μl 6-14%iges in 1 ml Wasser/ 2 mol%) zum Reaktionsansatz hinzugefügt. Die Lösungen dürfen vor der Zugabe nicht vermischt werden! Nach 8 h und nach 5 Tagen werden noch mal obige Mengen TEMPO, NaClO_2 und NaOCl hinzu gegeben. Die Mischung wird bei 35 °C gerührt, bis die Reaktion beendet ist (20 Tage), dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt. 15 ml Wasser werden hinzugefügt und der pH-Wert mit 2M-Natronlauge auf 8-10 gebracht. Die Mischung wird in 20 ml kalte (0 °C) Natriumsulfit-Lösung (1.39 g Na_2SO_3 in 20 ml) gegossen und die Temperatur unter 20 °C gehalten. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wird im Eisbad mit 1M-Salzsäure-Lösung auf 9 gebracht. Es wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 10 ml Methyl-*tert*-butylether hinzugefügt und die wässrige Schicht mit 2M-Salzsäure auf pH = 3-4 angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, zweimal mit 5 ml Wasser und mit 7.5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne einrotiert. Es bleiben 32.0 mg (10.9%) eines rötlich-weißen Feststoffes zurück.

^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 400 MHz): δ (ppm) = 7.46 - 7.50 (m, 2 H, ArH), 7.53 - 7.58 (m, 1 H, ArH), 7.62 - 7.65 (m, 2 H, ArH), 13.78 (s, 1 H, COOH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 100.6 MHz): δ (ppm) = 129.0 (2 C), 130.9, 132.6 (2 C) (tert. C), 81.7 ($-\text{C}\equiv$), 84.4 ($-\text{C}\equiv$), 118.9, 154.3 (C Carbonsäure) (quart. C).^{151, 152}

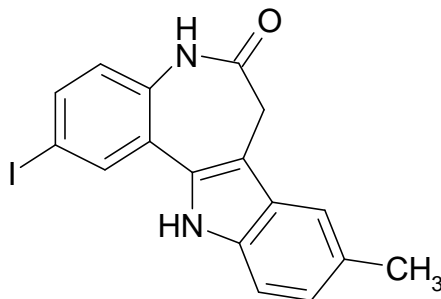
2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (103a)



Nach AAV 4 aus 451.6 mg (1.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 223.2 μ l (2.25 mmol) Phenylhydrazin (**101a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 321.6 mg (51.3%) orange Kristalle.

Schmp.: 300.5 - 301.8 °C Zersetzung (wird schwarz und schmilzt); IR (KBr): 3272 cm^{-1} und 3198 cm^{-1} (NH Lactam und NH Indol überlagern sich), 1649 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.53 (s, 2 H, CH_2), 7.04 - 7.10 (m, 2 H, ArH), 7.19 („dt“, 1 H, $J = 1.3/8.1/8.3$ Hz, ArH), 7.44 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.66 - 7.69 (m, 2 H, ArH), 8.08 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.16 (s, 1 H, NH Lactam), 11.65 (s, 1 H, NH Indol); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.6 (sek. C), 111.5, 118.1, 119.2, 122.5, 124.3, 134.8, 136.2 (tert. C), 87.6, 108.3, 125.1, 126.4, 130.9, 135.0, 137.5, 171.3 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ [374.18]: ber. C: 51.36, H: 2.96, N: 7.49; gef. C: 51.15, H: 2.95, N: 7.16; HPLC: t_s : 3.55 min; Reinheit: 99.2%/97.9% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**103b**)

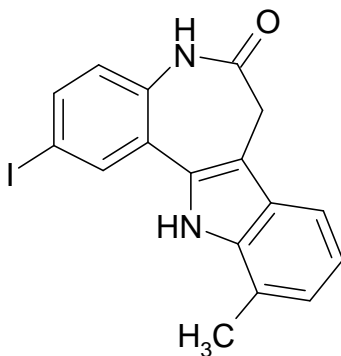


Nach AAV 4 aus 275.3 mg (0.91 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 237.9 mg (1.5 mmol) 1-(4-Methylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid (**101b**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 237.3 mg (67.2%) orange Kristalle.

Schmp.: 312.0 - 323.0 °C Zersetzung; IR (KBr): 3199 cm^{-1} (NH Indol und NH Lactam überlagert), 1648 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.41 (s, 3 H, CH_3), 3.48 (s, 2 H, CH_2), 7.00 - 7.05 (m, 2 H, ArH), 7.32 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.44 (s, 1 H, ArH), 7.67 (dd, 1 H, $J = 2.0/8.6$ Hz, ArH), 8.06 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, ArH),

10.14 (s, 1 H, NH Lactam), 11.51 (s, 1 H, NH Indol); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 21.2 (prim. C), 31.6 (sek. C), 111.2, 117.6, 124.2, 124.3, 134.7, 136.0 (tert. C), 87.6, 107.8, 125.2, 126.6, 127.8, 131.0, 135.0, 136.0, 171.3 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$ [388.20]: ber. C: 52.60, H: 3.38, N: 7.22; gef. C: 52.54, H: 3.41, N: 7.22; HPLC: t_s : 2.53 min; Reinheit: 99.4%/99.1% [ACN: H_2O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

2-Iod-11-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**103c**)

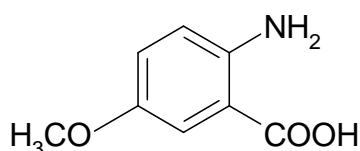


Nach AAV 4 aus 451.6 mg (1.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) und 356.9 mg (2.25 mmol) 1-(2-Methylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid (**101c**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 282.0 mg (48.4%) eines hellorangen Pulvers.

Schmp.: 321.0 - 322.8 °C Zersetzung (wird schwarz und schmilzt); IR (KBr): 3301 cm^{-1} (NH Lactam und NH Indol überlagert), 1650 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.55 (s, 3 H, CH_3), 3.50 (s, 2 H, CH_2), 6.99 - 7.02 (m, 2 H, ArH), 7.05 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.48 - 7.51 (m, 1 H, ArH), 7.68 (dd, 1 H, J = 2.0/8.6 Hz, ArH), 8.20 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 10.13 (s, 1 H, NH Lactam), 11.32 (s, 1 H, NH Indol); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 17.0 (prim. C), 31.7 (sek. C), 115.6, 119.4, 123.1, 124.2, 135.3, 136.1 (tert. C), 87.6, 109.0, 121.0, 125.2, 126.1, 130.9, 135.0, 137.1, 171.5 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$ [388.20]: ber. C: 52.60, H: 3.38, N: 7.22; gef. C: 52.46, H: 3.37, N: 6.58; HPLC: t_s : 6.69 min; Reinheit:

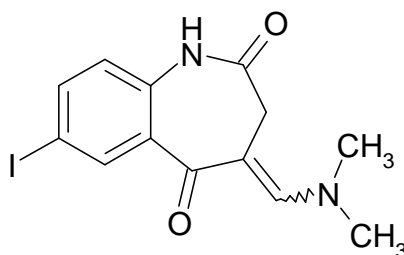
87.0%/86.5% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

2-Amino-5-methoxybenzoesäure (114)



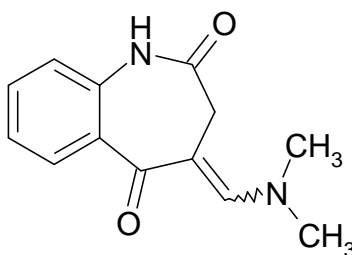
20.5 g (109.2 mmol) Zinn(II)chlorid werden in 25 ml konzentrierter Salzsäure suspendiert. Nach Zugabe von 4929 mg (25 mmol) 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (**113**) wird die Lösung vorsichtig auf 80 °C erwärmt. Nach 15 min werden 12.5 ml konzentrierte Salzsäure hinzugefügt, und die Lösung wird für 20 min im Eisbad gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit konzentrierter Salzsäure gewaschen und abermals gründlich abgesaugt. Der Rückstand wird unter Rühren nach und nach mit 10%iger Natriumcarbonat-Lösung versetzt, bis er gelöst ist. Nach Alkalisierung der Lösung tritt ein gräulicher Niederschlag auf, der abfiltriert und verworfen wird. Das gelbliche Filtrat wird unter Kühlung im Eisbad mit 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und anschließend fünfmal mit je 80 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man erhält 2.1 g (50.3%) eines schmutzig braun-grünen Rückstandes, der ohne weitere Reinigung für die folgenden Synthesen verwendet wird.

Schmp.: 147 °C (Lit.¹¹³: 149-150.5 °C)

4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**)

Nach AAV 5 aus 1204 mg (4 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14a**) in 15 ml *N,N*-Dimethylformamid/dimethylacetal. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 950.7 mg (66.7%) gelbe Kristalle.

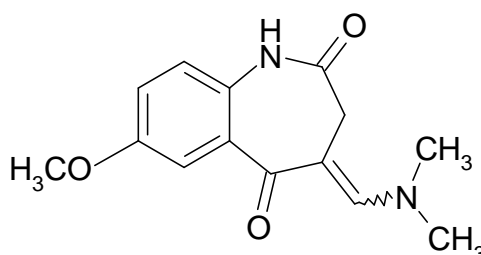
Schmp.: 213.0 °C beginnende Zersetzung, 246.0 °C Schmelze; IR (KBr): 3186 cm⁻¹ (NH Lactam), 3129 cm⁻¹ (=C-H Methylen), 1675 cm⁻¹ und 1638 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.23 (s, 8 H, CH₂ und 2 × CH₃), 6.85 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.62 (s, 1 H, =CH- Methyliden), 7.72 (dd, 1 H, *J* = 2.3/8.3 Hz, ArH), 7.95 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 10.00 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 43.6 (2 C) (prim. C), 31.0 (sek. C), 123.4, 138.5, 139.3, 150.7 (tert. C), 87.4, 98.8, 134.7, 137.1, 172.7 (C Lactam), 186.2 (C Keton) (quart. C); C₁₃H₁₃IN₂O₂ [356.16]: ber. C: 43.84, H: 3.68, N: 7.87; gef. C: 43.82, H: 3.56, N: 7.60; HPLC: t_s: 3.30 min; Reinheit: 94.9%/96.1% [ACN:H₂O (25:75); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**)

Nach AAV 5 aus 2.63 g (15 mmol) 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14b**) in 50 ml *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 2.49 g (72.2%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 219 °C (Lit.¹¹⁴: 218-220 °C).

4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion
(115c)

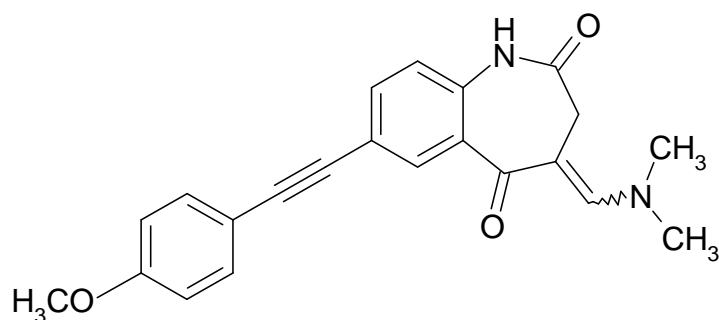


Nach AAV 5 aus 133.6 mg (0.65 mmol) 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**14c**) in 2.5 ml *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal. Man erhält 151.2 mg (89.4%) eines orangen Pulvers. Die Substanz wird ohne Umkristallisation für weitere Synthesen verwendet.

Schmp.: 206.0 °C beginnende Zersetzung, 217.8 °C braune Schmelze; IR (KBr): 3183 cm⁻¹ (NH Lactam), 1669 cm⁻¹ und 1636 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.23 (s, 8 H, CH₂ und 2 × CH₃ Dimethylamino), 3.75 (s, 3 H, CH₃ Methoxy), 6.97 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.03 (dd, 1 H, *J* = 3.0/8.8 Hz, ArH), 7.20 (d, 1 H, *J* = 2.8 Hz, ArH), 7.61 (s, 1 H, =CH- Methyliden), 9.73 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 43.6 (2 C) (CH₃ Dimethylamino), 55.3 (CH₃ Methoxy) (prim. C), 31.1 (sek. C), 113.5, 118.0, 122.7, 150.3 (tert. C), 99.5, 130.8, 133.8, 155.3, 172.7 (C Lactam), 187.5 (C Keton) (quart. C); C₁₄H₁₆N₂O₃ [260.29]: ber. C: 64.60, H: 6.20, N: 10.76; gef. C: 64.29, H: 6.20, N: 10.46; MS (EI): *m/z* (%) = 260 (100) [M]⁺; HPLC: *t*_s: 3.77 min; Reinheit: 99.5%/99.0% [ACN:H₂O (10:90); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*_m(DMSO): 1.09 min; 100%-Methode].

Diese Verbindung wurde bereits in einem Patent erwähnt.¹⁵³

4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115d**)

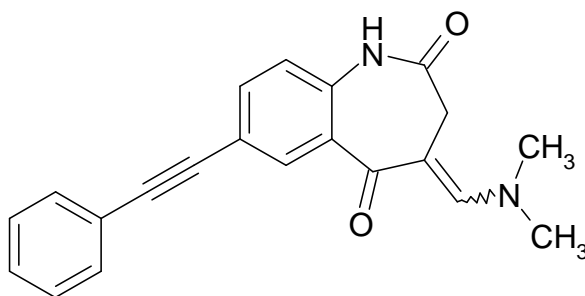


Nach AAV 5 aus 458.0 mg (1.5 mmol) 7-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56b**) in 5.6 ml *N,N*-Dimethylformamid/dimethylacetal. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 165.3 mg (30.6%) orange Kristalle.

Schmp.: 176.2 °C beginnende Zersetzung, 239.8 °C Schmelze; IR (KBr): 3202 cm⁻¹ (NH Lactam), 3128 cm⁻¹ (=C-H Methyliden), 1675 cm⁻¹ und 1638 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.24 (s, 8 H, CH₂ und 2 × CH₃ Dimethylamino), 3.80 (s, 3 H, CH₃ Methoxy), 6.96 - 7.00 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.07 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.48 - 7.52 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.54 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.3 Hz, ArH), 7.65 (s, 1 H, ArH), 7.82 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 10.11 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 43.5 (2 C) (CH₃ Dimethylamino), 55.2 (CH₃ Methoxy) (prim. C), 31.1 (sek. C), 114.3 (2 C), 121.5, 132.8 (2 C), 133.4, 150.6 (tert. C, 1 C nicht detektiert bei 960 Scans), 87.3 (-C≡), 89.2 (-C≡), 98.9, 114.2, 117.6, 132.8, 137.1, 159.5, 172.7 (C Lactam), 186.8 (C Keton) (quart. C); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 3.28 (s, 6 H, 2 × CH₃ Dimethylamino), 3.41 (br s, 2 H, CH₂), 3.82 (s, 3 H, CH₃ Methoxy), 6.86 - 6.90 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 6.91 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.44 - 7.48 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.50 (dd, 1 H, *J* = 2.0/8.3 Hz, ArH), 7.80 (s, 1 H, =CH- Methyliden), 8.10 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.22 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 44.3 (2 C) (CH₃ Dimethylamino), 55.4 (CH₃ Methoxy) (prim. C), 31.5 (sek. C), 114.0 (2 C), 121.1, 133.1 (2 C), 134.1, 134.5, 151.5 (tert. C), 87.1 (-C≡), 89.9 (-C≡), 99.7, 115.2, 120.3, 135.7, 159.7, 173.9 (C Lactam), 188.5 (C Keton) (quart. C, 1 C nicht detektiert bei 384 Scans); C₂₂H₂₀N₂O₃ [360.41]: ber. C: 73.32, H: 5.59, N: 7.77; gef. C: 73.03, H: 5.61, N: 7.54;

HPLC: t_s : 4.19 min; Reinheit: 95.3%/95.2% [ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(4-phenylethynyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (115e)

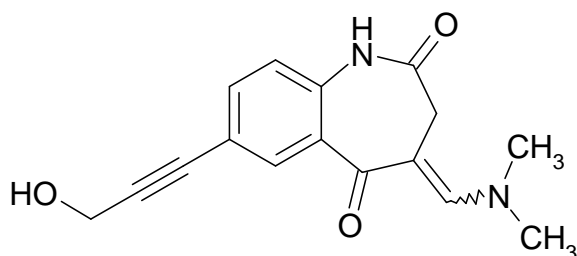


Nach AAV 5 aus 550.6 mg (2 mmol) 7-(Phenylethynyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**56c**) in 7.5 ml *N,N*-Dimethylformamid/dimethylacetal. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 286.1 mg (43.3%) beige Kristalle.

Schmp.: 215.0 °C beginnende Zersetzung, 251.2 °C Schmelze; IR (KBr): 3192 cm⁻¹ (NH Lactam), 3132 cm⁻¹ (=C-H Methyliden), 1696 cm⁻¹ und 1635 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.24 (s, 8 H, CH₂ und 2 \times CH₃), 7.09 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.42 - 7.44 (m, 3 H, ArH), 7.55 - 7.59 (m, 3 H, ArH), 7.66 (s, 1 H, =CH- Methyliden), 7.86 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, ArH), 10.15 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 43.6 (2 C) (prim. C), 31.1 (sek. C), 121.5, 128.7 (2 C), 131.3 (2 C), 133.6, 133.7, 150.7 (tert. C, 1 C nicht detektiert bei 1024 Scans), 88.7 (-C \equiv), 89.0 (-C \equiv), 98.8, 117.1, 122.3, 132.8, 137.5, 172.7 (C Lactam), 186.7 (C Keton) (quart. C); ¹H-NMR (CDCl₃ und [D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.30 (s, 6 H, 2 \times CH₃), 3.35 (br s, 2 H, CH₂), 7.08 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.34 - 7.38 (m, 3 H, ArH), 7.47 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 7.48 - 7.51 (m, 2 H, ArH), 7.72 (s, 1 H, =CH- Methyliden), 7.96 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 9.98 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR (CDCl₃ und [D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 42.8 (2 C) (prim. C), 30.3 (sek. C), 120.3, 127.1, 127.2 (2 C), 130.1 (2 C), 132.5, 132.8, 149.7 (tert. C), 87.6 (-C \equiv), 87.9 (-C \equiv), 98.5, 117.0, 121.7, 131.6, 136.2, 171.9 (C Lactam), 186.8 (C Keton) (quart. C); C₂₁H₁₈N₂O₂ [330.38]: ber. C: 76.34, H: 5.49, N: 8.48; gef. C: 76.09, H:

5.45, N: 8.15; HPLC: t_s : 3.99 min; Reinheit: 98.8%/98.8% [ACN:H₂O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

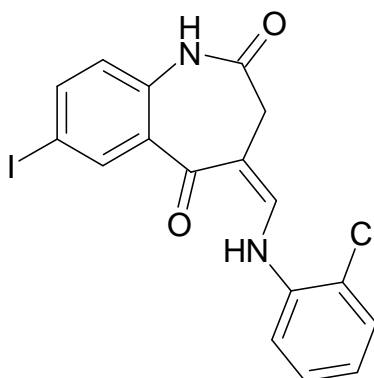
4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-(3-hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115f**)



Nach AAV 5 aus 458.5 mg (2 mmol) 7-(3-Hydroxy-1-propinyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**56e**) in 7.5 ml *N,N*-Dimethylformamid/dimethylacetal. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 203.0 mg (35.7%) hellbraun-orange Kristalle.

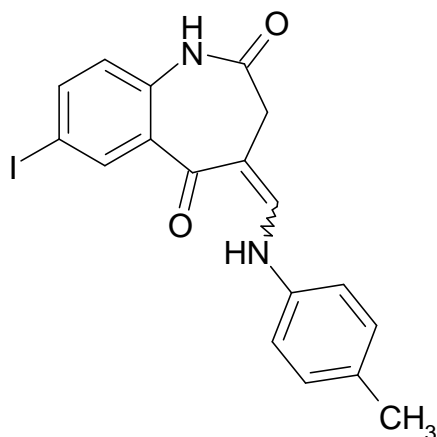
Schmp.: 243.6 °C Zersetzung; IR (KBr): 3346 cm⁻¹ und 3306 cm⁻¹ (NH Lactam, mit H₂O-Bande überlagert), 1667 cm⁻¹ und 1637 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.23 (s, 8 H, CH₂ Azepin und 2 \times CH₃), 4.30 (d, 2 H, J = 5.8 Hz, CH₂ Hydroxypropinyl), 5.31 (t, 1 H, J = 5.8 Hz, OH), 7.03 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.45 (dd, 1 H, J = 2.3/8.3 Hz, ArH), 7.63 (s, 1 H, =CH- Methyliden), 7.72 (d, 1 H, J = 2.3 Hz, ArH), 10.08 (s, 1 H, NH Lactam); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 43.5 (2 C) (prim. C), 31.1 (CH₂ Azepin), 49.4 (CH₂ Hydroxypropinyl) (sek. C), 121.5, 133.5, 133.5, 150.7 (tert. C), 82.9 (-C \equiv), 89.6 (-C \equiv), 98.8, 117.3, 132.8, 137.2, 172.7 (C Lactam), 186.8 (C Keton) (quart. C); C₁₆H₁₆N₂O₃ [284.31]: ber. C: 67.59, H: 5.67, N: 9.85; gef. C: 67.20, H: 5.78, N: 9.65; HPLC: t_s : 3.86 min; Reinheit: 98.0%/96.7% [ACN:H₂O (10:90); 15 min; Flussrate: 0.500 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.09 min; 100%-Methode].

(4Z)-4-[(2-Chloranilino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion
(117a)



Nach AAV 6 aus 178.1 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 63.3 μ l (0.6 mmol) 2-Chloranilin (**121b**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 160.3 mg (73.1%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 269.5 °C beginnende Zersetzung, 281.2 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3199 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1677 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.24 (s, 2 H, CH_2), 6.92 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.12 („dt“, 1 H, J = 1.3/7.3/7.8 Hz, ArH), 7.41 („dt“, 1 H, J = 1.0/7.3/8.3 Hz, ArH), 7.55 (dd, 1 H, J = 1.3/8.1 Hz, ArH), 7.78 (dd, 1 H, J = 1.0/8.6 Hz, ArH), 7.82 (dd, 1 H, J = 2.3/8.6 Hz, ArH), 8.01 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 8.19 (d, 1 H, J = 11.9 Hz, =CH- Methyliden), 10.11 (s, 1 H, NH Lactam), 12.54 (d, 1 H, J = 12.1 Hz, NH Enamin); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 36.3 (sek. C), 115.5, 123.7, 124.4, 128.5, 129.8, 138.1, 140.4, 143.9 (tert. C), 87.6, 104.6, 121.0, 133.2, 136.3, 137.0, 172.2 (C Lactam), 188.5 (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClIN}_2\text{O}_2$ [438.65]: ber. C: 46.55, H: 2.76, N: 6.39; gef. C: 46.69, H: 2.74, N: 6.11; HPLC: t_s : 3.53 min; Reinheit: 99.8%/99.2% [ACN:H₂O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.06 min; 100%-Methode].

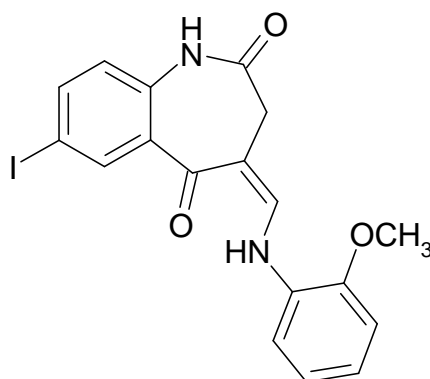
(4EZ)-7-Iod-4-(4-toluidinomethyliden)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (117b)

Nach AAV 6 aus 178.1 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 64.3 mg (0.6 mmol) *p*-Toluidin (**121f**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 157.8 mg (75.5%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 218.8 °C beginnende Zersetzung, 254.8 °C dunkelrote Schmelze; IR (KBr): 3190 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1675 cm⁻¹ und 1642 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 2.27 und 2.28 (2 × s, 3 H, CH₃ der *E*- und *Z*-Formen teilweise überlagert), 3.16 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.44 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 6.89 und 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, ArH der *E*-Form und d, *J* = 8.6 Hz, ArH der *Z*-Form, zusammen 1 H, teilweise überlagert), 7.15 - 7.28 (m, 4 H, ArH), 7.77 - 7.80 (m, 1 H, ArH), 7.96 (d, 0.3 H, *J* = 2.3 Hz, ArH der *E*-Form), 7.98 (d, 0.7 H, *J* = 2.0 Hz, ArH der *Z*-Form), 8.03 (d, 0.7 H, *J* = 12.6 Hz, =CH- Methyliden der *Z*-Form), 8.08 (d, 0.3 H, *J* = 13.9 Hz, =CH- Methyliden der *E*-Form), 9.80 (d, 0.3 H, *J* = 14.1 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.02 und 10.05 (2 × s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen), 12.22 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 20.3 (2 C) (*E*- und *Z*-Formen) (prim. C), 30.8 (CH₂ der *E*-Form), 36.2 (CH₂ der *Z*-Form) (sek. C), 116.4, 116.5 (2 C), 123.6, 123.7, 130.0, 130.1 (2 C), 138.0, 138.4, 140.0, 140.2, 145.6 (tert. C, 3 tert. C nicht detektiert bei 960 Scans); 87.5, 87.5, 102.3, 104.4, 132.2, 133.2, 133.7, 133.9, 136.8, 137.0, 137.2, 138.6, 171.2 (C Lactam der *E*-Form), 172.6 (C Lactam der *Z*-Form), 186.5 (C Keton der *E*-Form), 187.1 (C Keton der *Z*-Form) (quart. C); C₁₈H₁₅IN₂O₂ [418.23]: ber. C: 51.69, H: 3.62, N: 6.70; gef. C: 50.93, H: 3.47, N: 6.29; HPLC: t_R: 2.93 min;

Reinheit: 99.4%/99.3% [ACN:H₂O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

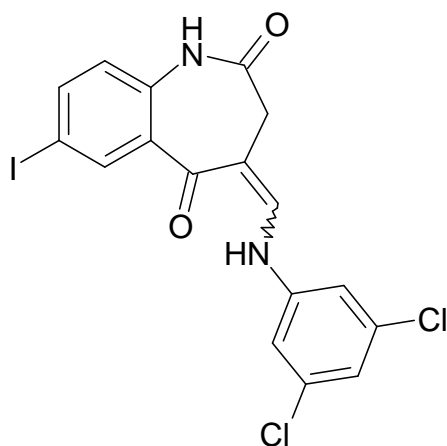
(4Z)-7-Iod-4-[(2-Methoxyanilino)methyliden]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion
(117c)



Nach AAV 6 aus 178.1 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 67.7 μ l (0.6 mmol) 2-Methoxyanilin (**121a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 143.0 mg (65.9%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 272.5 °C beginnende Zersetzung, 286.5 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3202 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1679 cm⁻¹ und 1639 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.19 (s, 2 H, CH₂), 3.93 (s, 3 H, CH₃), 6.91 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.00 („dt“, 1 H, J = 2.0/8.1/8.3 Hz, ArH), 7.06 - 7.12 (m, 2 H, ArH), 7.61 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.79 (dd, 1 H, J = 2.0/8.3 Hz, ArH), 8.01 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, ArH), 8.11 (d, 1 H, J = 12.6 Hz, =CH- Methyliden), 10.06 (s, 1 H, NH Lactam), 12.36 (d, 1 H, J = 12.6 Hz, NH Enamin); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 56.0 (prim. C), 36.3 (sek. C), 111.7, 113.9, 121.2, 123.7, 124.1, 138.1, 140.0, 144.1 (tert. C), 87.5, 103.1, 128.5, 133.7, 136.8, 147.7, 172.5 (C Lactam), 187.2 (C Keton) (quart. C); C₁₈H₁₅IN₂O₃ [434.23]: ber. C: 49.79, H: 3.48, N: 6.45; gef. C: 49.45, H: 3.35, N: 6.25; HPLC: t_s : 4.22 min; Reinheit: 98.7%/98.4% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

(4EZ)-4-[(3,5-Dichloranilino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion
(117d)

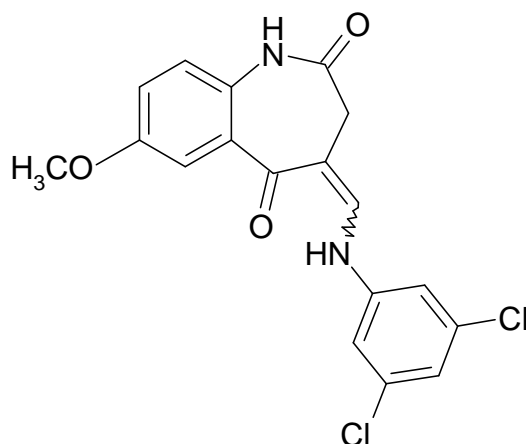


Nach AAV 6 aus 178.1 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-iod-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**115a**) und 97.2 mg (0.6 mmol) 3,5-Dichloranilin (**121h**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 106.3 mg (44.9%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 286.5 °C beginnende Zersetzung, 310.6 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3168 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1684 cm⁻¹ und 1635 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*-Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 3.21 (s, 1.4 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.46 (s, 0.6 H, CH₂ der *E*-Form), 6.90 (d, 0.3 H, *J* = 8.6 Hz, ArH der *E*-Form), 6.92 (d, 0.7 H, *J* = 8.6 Hz, ArH, der *Z*-Form), 7.20 (t, 0.3 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *E*-Form), 7.24 (t, 0.7 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.38 (d, 0.6 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *E*-Form), 7.58 (d, 1.4 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.79 - 7.82 (m, 1 H, ArH), 7.96 („d“, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH, *E*- und *Z*-Formen fallen zusammen), 8.01 (d, 0.3 H, *J* = 13.4 Hz, =CH-Methyliden der *E*-Form), 8.06 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, =CH-Methyliden der *Z*-Form), 9.86 (d, 0.3 H, *J* = 13.4 Hz, NH Enamin der *E*-Form), 10.08 (s, 1 H, NH Lactam der *E*- und *Z*-Formen fallen zusammen), 11.83 (d, 0.7 H, *J* = 12.4 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 30.8 (CH₂ der *E*-Form), 36.1 (CH₂ der *Z*-Form) (sek. C), 114.4, 115.0 (2 C), 121.4, 122.2, 123.5, 123.5, 137.8, 138.2, 138.3, 140.2, 143.6 (tert. C, 2 C nicht detektiert bei 960 Scans), 87.6, 87.7, 104.5, 107.1, 133.2, 133.2, 134.8, 134.9 (2 C), 137.0, 142.4, 143.7, 170.7 (C Lactam der *E*-Form), 172.2 (C Lactam der *Z*-Form), 187.1 (C Keton der *E*-Form), 188.4 (C

Keton der *Z*-Form) (quart. C, 2 C nicht detektiert bei 960 Scans); C₁₇H₁₁Cl₂IN₂O₂ [473.09]: ber. C: 43.16, H: 2.34, N: 5.92; gef. C: 43.15, H: 2.20, N: 5.61; HPLC: t_s: 6.54 min; Reinheit: 98.7%/98.6% [ACN:H₂O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m(DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

(4*EZ*)-4-[(3,5-Dichloranilino)methyliden]-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**117e**)

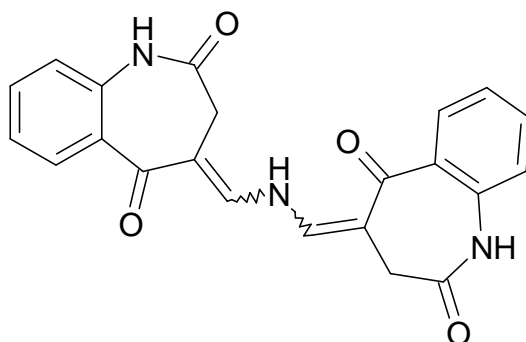


Nach AAV 6 aus 100.0 mg (0.38 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115c**) und 81.0 mg (0.5 mmol) 3,5-Dichloranilin (**121h**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 111.1 mg (76.7%) gelbe Kristallnadeln.

Schmp.: 285.2 °C beginnende Zersetzung, 300.4 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3167 cm⁻¹ und 3203 cm⁻¹ (NH Lactam und NH Enamin teilweise überlagert), 1679 cm⁻¹ und 1635 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz) (das Spektrum stellt ein Gemisch der *E*- und *Z*- Formen im Verhältnis 3 zu 7 dar): δ (ppm) = 3.17 (s, 1.5 H, CH₂ der *Z*-Form), 3.42 (s, 0.5 H, CH₂ der *E*-Form), 3.78 und 3.78 (2 × s, 3 H, CH₃ der *E*- und *Z*-Formen), 7.03 (d, 0.3 H, *J* = 8.8 Hz, ArH der *E*-Form), 7.04 (d, 0.7 H, *J* = 8.8 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.10 - 7.14 (m, 1 H, ArH), 7.19 - 7.20 (m, 1.3 H, ArH), 7.23 (t, 0.7 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *Z*-Form), 7.37 (d, 0.5 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *E*-Formen), 7.58 (d, 1.5 H, *J* = 1.8 Hz, ArH der *Z*-Formen), 8.00 (d, 0.3 H, *J* = 13.4 Hz, =CH- der *E*-Form), 8.05 (d, 0.7 H, *J* = 12.1 Hz, =CH- der *Z*-Form), 9.78 - 9.83 (2 × s, NH Lactam und d, NH Enamin der *E*-Form, 1.3 H, teilweise überlagert), 11.91 (d, 0.7 H, *J*

= 12.1 Hz, NH Enamin der *Z*-Form); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.3 (CH_3 der *Z*-Form), 55.4 (CH_3 der *E*-Form) (prim. C), 33.8 (CH_2 der *E*-Form), 36.5 (CH_2 der *Z*-Form) (sek. C), 102.8, 112.9, 114.5, 115.0 (2 C), 119.0, 119.1, 122.2, 123.2, 143.3 (tert. C, 4 tert. C nicht detektiert bei 480 Scans); 105.1, 123.2, 130.8, 131.0, 132.5, 134.9, 135.0 (2 C), 142.6, 155.4, 155.5, 170.7 (C Lactam der *E*-Form), 172.1 (C Lactam der *Z*-Form), 188.4 (C Keton der *E*-Form), 189.9 (C Keton der *Z*-Form) (quart. C, 3 quart. C nicht detektiert bei 1968 Scans) (Aufgrund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses konnten nicht alle C-Atome detektiert werden.); $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [377.22]: ber. C: 57.31, H: 3.74, N: 7.43; gef. C: 57.03, H: 3.77, N: 7.33; HPLC: t_{s} : 4.10 min; Reinheit: 98.9%/98.5% [ACN:H₂O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_{m} (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

4-({[(2,5-Dioxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1-benzazepin-4-yliden)methyl]amino}methyliden)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**136**)

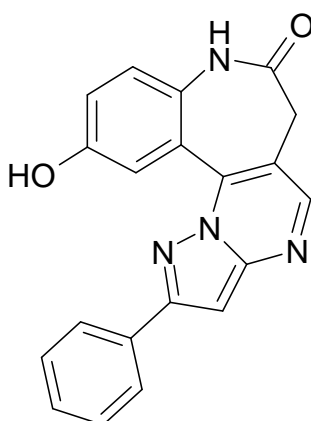


Eine gerührte Suspension aus 115.1 mg (0.5 mmol) 4-[(Dimethylamino)methyliden]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**115b**) und 38.5 mg (0.5 mmol) Ammoniumacetat in 1 ml Eisessig wird für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 6.5 mg (3.4%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 320.0 °C orange, 368.0 °C braun, 376 °C schwarz, 378 °C schwarze Schmelze; IR (KBr): 3202 cm^{-1} (NH Lactam und NH Enamin überlagert), 1686 cm^{-1} und 1641 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600 MHz): δ (ppm) = 3.21 (br s, 4 H, 2 \times CH_2), 7.11 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.25 („dt“, 2 H, J = 1.0/7.8/8.1 Hz, ArH), 7.44 (d,

2 H, $J = 11.9$ Hz, -CH= am Azepinring), 7.53 („dt“, 2 H, $J = 1.8/7.3/8.1$ Hz, ArH), 7.76 (dd, 2 H, $J = 1.5/7.8$ Hz, ArH), 10.09 (s, 2 H, 2 \times NH Lactam), 13.64 (t, 1 H, $J = 11.9$ Hz, NH Enamin); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 37.3 (2 C) (sek. C), 121.6 (2 C), 123.9 (2 C), 130.3 (2 C), 132.7 (2 C), 144.3 (2 C) (tert. C), 108.6 (2 C), 131.1 (2 C), 137.3 (2 C), 171.6 (2 C) (C Lactam), 190.1 (2 C) (C Keton) (quart. C); $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ [387.39]; MS (EI): m/z (%) = 387 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ ber. 387.1219; gef. 387.1217; HPLC: t_s : 4.01 min; Reinheit: 98.4%/97.1% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

11-Hydroxy-2-phenyl-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (147)



Nach AAV 8 aus 81.9 mg (0.23 mmol) 11-Methoxy-2-phenyl-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-7-on (**10e**). Die vereinigten und über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden mit ca. 1 g Kieselgel 60 versetzt und im Vakuum zur Trockne einrotiert. Das zurückbleibende Pulver wird auf die gepackte Kieselgel-Säule gestreut. Nach Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie erhält man 52.0 mg (66.1%) eines gelben Pulvers. Das Kieselgel zum Packen der Säule wird in Ethylacetat mit 1% Ameisensäure aufgeschlemmt. Als Elutionsmittel wird zunächst Ethylacetat mit 1% Ameisensäure verwendet. Nachdem eine Verunreinigung von der Säule eluiert wurde, werden dem Elutionsmittel 20% Methanol zugesetzt und das Produkt von der Säule eluiert.

Schmp.: ab 310.0 °C leichte Braunfärbung, ab 340 °C dunkelbraun, ab 360 °C schwarz, Zersetzung; IR (KBr): 3429 cm^{-1} (OH), 3157 cm^{-1} und 3122 cm^{-1} (NH Lactam), 1656 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.25 (d, 1 H, J = 13.6 Hz, CH_2), 3.61 (dd, 1 H, J = 1.8/13.7 Hz, CH_2), 7.08 (dd, 1 H, J = 2.8/8.8 Hz, ArH), 7.19 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.34 (s, 1 H, ArH), 7.41 - 7.45 (m, 1 H, ArH), 7.49 - 7.53 (m, 2H, ArH), 8.04 - 8.06 (m, 3 H, ArH), 8.61 (s, 1 H, ArH), 9.81 (s, 1 H, OH), 10.10 (s, 1 H, NH Lactam); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 36.0 (sek. C), 93.8, 116.0, 119.8, 124.0, 126.3 (2 C), 128.8 (2 C), 129.1, 149.7 (tert. C), 115.9, 121.9, 130.8, 132.5, 139.1, 149.8, 152.7, 154.4, 172.1 (C Lactam) (quart. C); $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ [342.35]; MS (EI): m/z (%) = 342 (100) $[\text{M}]^+$; HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ ber. 342.1117; gef. 342.1105; HPLC: t_s : 5.01 min; Reinheit: 99.7%/99.7% [ACN:H₂O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t_m (DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

Anhang zu Kapitel 6.2: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Sie sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Im Rahmen dieser Arbeit verwendete gefährliche Stoffe und Zubereitungen, deren Gebrauch besondere Vorsicht gebietet, sind im Folgenden aufgelistet:

Aliphatische Amine:	<p>F Leichtentzündlich</p> <p>C Ätzend</p> <p>R 11-20/21/22-35: Leichtentzündlich – Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Verursacht schwere Verätzungen</p> <p>S 3-16-26-29-36/37/39-45: Kühl aufbewahren – Von Zündquellen fernhalten, nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Nicht in die Kanalisation gelangen lassen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)</p>
2-Aminobenzimidazol	<p>Xn Gesundheitsschädlich</p> <p>R 22: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken</p> <p>S 26: Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren</p>
3-Amino-1,2,4-triazol	<p>Xn Gesundheitsschädlich</p> <p>N Umweltgefährlich</p> <p>R 48/22-51/53-63: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken - Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben -</p>

Anilin und dessen
Derivate

Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen
S 13-36/37-61: Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

T(+) (Sehr) Giftig

N Umweltgefährlich

R 45-23/24/25 bzw. 26/27/28-33-36-40-41-43-48/23/24/25-50/53-68: Kann Krebs erzeugen – (Sehr) Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Gefahr kumulativer Wirkungen – Reizt die Augen – Verdacht auf krebserzeugende Wirkung – Gefahr ernster Augenschäden – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben – Irreversibler Schaden möglich

S 1-26-27-36/37/39-45-46-61-63: Unter Verschluss aufbewahren – Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen – Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/ Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen – Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhig stellen

1,4-Benzochinon

T Giftig

R 23/25-36/37/38: Giftig beim Einatmen und Verschlucken – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut

S 1/2-26-28.1-45: Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren - Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Bortribromid

T+ Sehr giftig

C Ätzend

R 14-26/28-35: Reagiert heftig mit Wasser – Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken – Verursacht schwere Verätzungen

S 9-26-28-36/37/39-45: Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

N-(3-Chlorpropyl)-
N,N-dimethylamin-
Hydrochlorid

Xn Gesundheitsschädlich

R 22-36/37/38-52/53: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut – Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

S 26-37/39-61: Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt

<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<p>zu Rate ziehen</p> <p>T Giftig</p> <p>R 61-20/21-36: Kann das Kind im Mutterleib schädigen – Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen</p> <p>S 53.1-45: Exposition vermeiden – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. Achtung – nur für den berufsmäßigen Verwender – bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)</p>
Kaliumhydrid	<p>F Leichtentzündlich</p> <p>C Ätzend</p> <p>R 11-14/15-34: Leichtentzündlich – Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase – Verursacht Verätzungen</p> <p>S 16-26-27-36/37/39-45: Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Beschmutzte getränkte Kleidung sofort ausziehen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)</p>
Natriumazid	<p>T+ Sehr giftig</p> <p>N Umweltgefährlich</p> <p>R 28-32-50/53: Sehr giftig beim Verschlucken – Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben</p> <p>S 28-45-60-61: Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden – Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen</p>

Natriumchlorit (80%
techn.)

O Brandfördernd

T+ Sehr giftig

R 9-25-26-32-34: Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen – Giftig beim Verschlucken – Sehr giftig beim Einatmen – Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase – Verursacht Verätzungen

S 17-36/37/39-38-45-50A: Von brennbaren Stoffen fernhalten – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Nicht mit Säuren mischen

Natriumhypochlorit-
Lösung (6-14%
aktives Chlor)

C Ätzend

R 31-34: Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase – Verursacht Verätzungen

S 26-28-36/37/39-45: Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Natriumiodat

O Brandfördernd

Xn Gesundheitsschädlich

R 20/21/22-36/37/38-42/43-63-8: Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut – Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich – Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen – Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen

S 17-22-26-36/37/39: Von brennbaren Stoffen fernhalten

	<p>– Staub nicht einatmen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen</p>
Phenylhydrazin	<p>T Giftig</p> <p>N Umweltgefährlich</p> <p>R 45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-50-68: Kann Krebs erzeugen – Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen und die Haut – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen – Irreversibler Schaden möglich</p> <p>S 53-45-61: Exposition vermeiden – bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen</p>
3-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-amin	<p>Xi Reizend</p> <p>R 22-36/37/38: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken - Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut</p> <p>S 26-37/39: Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen</p>
Propargylalkohol	<p>T Giftig</p> <p>N Umweltgefährlich</p> <p>R 10-23/24/25-34-50/53: Entzündlich – Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Verursacht Verätzungen – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig</p>

schädliche Wirkungen haben

S 26-28-36-45-61: Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Propargylbromid

(80% in Toluol,
stabilisiert)

F Leichtentzündlich

T Giftig

R 11-25-36/37/38-63: Leichtentzündlich – Giftig beim Verschlucken – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut – Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen

S 16-26-28A-37/39-45: Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat

T Giftig

R 25-32: Giftig beim Verschlucken – Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase

S 24/25-45: Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

2,2,6,6-Tetramethyl-
piperidin-1-oxyl
(freies Radikal)

C Ätzend

R 34: Verursacht Verätzungen

S 26-36/37/39-45: Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhand-

schuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Darüber hinaus müssen auch alle anderen im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Gefahrstoffe unter Beachtung der einschlägigen Gefahrenhinweise und Sicherheitsregeln gehandhabt werden.

6.3 Biologische Daten

6.3.1 Proteinkinase-Assays (ProQinase)

Die Testung der Proteinkinase-inhibitorischen Aktivität der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurde von der ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg) durchgeführt. Zuerst wurden von allen für die Testung bereitgestellten Substanzen Inhibitionsprofile an 16 bzw. 24 verschiedenen Kinasen (AKT1, ARK5, Aurora-A, Aurora-B, B-RAF-VE oder PDK1, CDK2/CycA, CDK4/CycD1, CK2-alpha1, EGF-R, EPHB4, ERBB2, FAK, IGF1-R, SRC, VEGF-R2, VEGF-R3, FLT3, INS-R, MET, PDGFR-beta, COT oder PAK4, PLK1, SAK und TIE2) bei einer Substanzkonzentration von 10 μ M erstellt. Im Anschluss wurden IC₅₀-Werte von den Verbindungen bestimmt, die an mindestens einer der getesteten Kinasen eine Hemmung von $\geq 51\%$ bzw. $\geq 40\%$ (Restaktivität $\leq 49\%$ bzw. $\leq 60\%$) erzielten. Die Bestimmung der Kinaseaktivitäten konnte anhand der Phosphorylierungsaktivitäten an den für die Kinasen entsprechenden Substraten erfolgen. Hierbei wurde die Einlagerung von radioaktiv markiertem Phosphat in die Substrate gemessen.

Alle Proteinkinasen wurden in Sf9 Insektenzellen als humane rekombinante GST-fusion Proteine oder His-tagged Proteine mit Hilfe des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert. Durch Affinitätschromatographie an GSH-Agarose (Sigma) oder an Ni-NTH-Agarose (Qiagen) erfolgte die Reinigung und Isolierung der Proteinkinasen. Die Reinheit der Kinasen wurde mittels SDS-Page/Silberanfärbung überprüft und die Identität mittels Western Blot-Untersuchungen mit spezifischen Kinase-Antikörpern oder durch Massenspektrometrie sichergestellt. Zur Bestimmung der Restaktivitäten für die Erstellung der Inhibitionsprofile und zur Ermittlung der IC₅₀-Werte wurde der ³³PanQinase® Activity Assay eingesetzt. Alle Kinase-Assays wurden mit 96-well FlashPlates™ von PerkinElmer/NEN (Boston, MA, USA) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch mit einem Endvolumen von 50 μ l wurde in vier Schritten in folgender Reihenfolge pipettiert: 20 μ l Standardpuffer, 5 μ l ATP-Lösung (in Wasser), 5 μ l Probelösung/Inhibitor (in 10% DMSO) und 20 μ l der Mischung aus 10 μ l Substrat- und 10 μ l Enzym-Lösung. Für jedes Enzym enthält der Assay 60 nM HEPES-NaOH (pH = 7.5), 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 3 μ M Na-ortho-Vanadat, 1.2 mM DTT, 50 μ g/ml PEG₂₀₀₀₀ und 1 μ M [γ -³³P]-ATP (ca. 5×10^5 cpm per well). Es wurden neun verschiedene Substrate in unterschiedlichen Konzentrationen

verwendet: 125 ng/50 µl Poly(Glu, Tyr)_{4:1} für 20, 25 oder 40 ng/50 µl EGF-R, 10 oder 20 ng/50 µl EphB4, 200 ng/50 µl ERBB2, 100 oder 200 ng/50 µl FAK, 20 oder 25 ng/50 µl IGF1-R, 10 ng/50 µl SRC, 50 ng/50 µl VEGFR-2, 100 ng/50 µl VEGFR-3; 125 oder 250 ng/50 µl Poly(Glu, Tyr)_{4:1} für 200 ng/50 µl TIE2; 1000 ng/50 µl GSK-3 (14-27) für 100 ng/50 µl AKT1; 500 ng/50 µl tetra (LRRWSLG) für 50 ng/50 µl Aurora-A, 25 ng/50 µl PAK4, 25 ng/50 µl PDK1; 250 ng/50 µl tetra (LRRWSLG) für 50, 100 oder 200 ng/50 µl Aurora-B; 125 oder 250 ng/50 µl Histone H1 für 100 ng/50 µl CDK2/Cyc A; 250 oder 500 ng/50 µl Rb-CTF (Lot 010) für 50 ng/50 µl CDK4/Cyc D1; 125 ng/50 µl p53-CTM für 150 ng/50 µl CK2-alpha1 oder 200 oder 1000 ng/50 µl Casein für 200 ng/50 µl CK2-alpha1; 250 oder 1000 ng/50 µl Casein für 200 ng/50 µl PLK1; 125 ng/50 µl Poly(Ala, Glu, Lys, Tyr)_{6:2:5:1} für 100 oder 150 ng/50 µl FLT3, 25 ng/50 µl INS-R, 20 oder 100 ng/50 µl MET, 50 oder 100 ng/50 µl PDGFR-beta; 250 ng/50 µl MEK1-KM (Lot 013) für 20 ng/50 µl BRAF-VE; Autophosphorylierung bei ARK5, SAK und COT. Die Reaktionsgemische wurden für 80 Minuten bei 30 °C inkubiert. Durch Zugabe von 50 µl einer 2%igen (v/v) Phosphorsäure-Lösung wurde die Reaktion gestoppt und im Anschluss zweimal mit je 200 µl einer 0.9%igen (w/v) Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Mit einem Mikroplatten-Scintillationszähler (Microbeta Trilux, Wallac) wurde die Inkorporierung des ³³P-Phosphates bestimmt. Alle Assays wurden mit einem BeckmannCoulter/Sagian Roboter-System durchgeführt. Zur Bestimmung der Restaktivitäten wurde einerseits ein „low control“-Wert bestimmt, bei dem das Substrat ohne Enzymzusatz vermessen wurde. Dieser Messwert stellt die unspezifische Bindung von Radioaktivität an die Mikrotiterplatten dar. Andererseits wurde ein „high control“-Wert ermittelt, bei dem Kontrollproben mit Enzym, aber ohne Inhibitor vermessen wurden. Dieser Wert entspricht der Enzymaktivität. Die Differenz aus „high control“ und „low control“ entspricht der reinen Enzymaktivität und wurde mit 100% für die Kinaseaktivität gleichgesetzt. Die Restaktivität wurde nach folgender Formel für jede Kinase ermittelt:

$$\text{Restaktivität (\%)} = \frac{\text{Messergebnis mit Testsubstanz} - \text{low control}}{\text{high control} - \text{low control}} \cdot 100\%$$

Erstellung der Inhibitionsprofile

Die Restaktivität für jede Substanz wurde an den 16 bzw. 24 unterschiedlichen Proteinkinasen bei einer Substanzkonzentration von 10 µM bestimmt. Die Ergebnisse können den Tabellen 6-16, 6-18 bis 6-20 und 6-22 entnommen werden.

Bestimmung der IC₅₀-Werte

Zur Bestimmung der IC₅₀-Werte wurden zehn Lösungen (0.1 mM, 30.0 µM, 10 µM, 3.0 µM, 1 µM, 0.3 µM, 0.1 µM, 30.0 nM, 10.0 nM, 3 nM) des Inhibitors hergestellt. Mit diesen Lösungen wurden die Restaktivitäten an allen Kinasen bestimmt und mit Hilfe des Programms Quattro Workflow V1.1.0.8 oder V2.0.2.2 (Quattro Research GmbH, München) berechnet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 6-17, 6-21 und 6-23 aufgeführt.

Angabe der pIC₅₀-Werte

In den in Kapitel 3.1 dargestellten Diagrammen wurden die IC₅₀-Werte zur besseren Veranschaulichung als pIC₅₀-Werte angegeben. Die Umrechnung der IC₅₀-Werte in logarithmische pIC₅₀-Werte erfolgte mit folgender Formel:

$$\text{pIC}_{50} = -\log_{10} \text{IC}_{50}$$

Der IC₅₀-Wert wurde in der Einheit Mol pro Liter eingesetzt. Die umgerechneten pIC₅₀-Werte sind in Tabelle 6-24 aufgeführt.

Z'-Faktor

Bei jedem Kinase Assay wurde ein Z'-Faktor bestimmt, der ein Parameter für die Assay-Qualität ist.¹⁵⁴ Er wurde für die Kontrollproben („low control“ und „high control“) der einzelnen Mikrotiterplatten ermittelt (n = 8). Als Grenze für einen qualitativ hochwertigen Assay setzt die ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg) einen Z'-Wert von 0.40 fest. Liegt der Wert unterhalb dieser Grenze, so wird der Assay wiederholt. Bei den für diese Arbeit durchgeführten Messungen lag der Z'-Wert stets zwischen 0.46 und 0.70. In den meisten Fällen lag der Z'-Wert oberhalb von 0.6, was auf eine sehr gute bis exzellente Assayqualität hindeutet.

Tab. 6-16: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen **56a-e**, **56g**, **56j**, **15** (Teil A)

	AKT1	ARK5	Aurora-A	Aurora-B	B-RAF-VE	PDK1	CDK2/CycA	CDK4/CycD1	CK2-alpha1	COT	PAK4	PLK1	SAK
56a	n. t.	n. t.	104	116	n. t.	n. t.	118	113	n. t.	n. t.	n. t.	107	n. t.
56b	n. t.	n. t.	109	115	n. t.	n. t.	97	110	n. t.	n. t.	n. t.	109	n. t.
56c	n. t.	n. t.	124	128	n. t.	n. t.	113	105	n. t.	n. t.	n. t.	107	n. t.
56d	n. t.	n. t.	120	119	n. t.	n. t.	124	89	n. t.	n. t.	n. t.	99	n. t.
56e	n. t.	n. t.	99	113	n. t.	n. t.	117	103	n. t.	n. t.	n. t.	110	n. t.
56g	99	111	95	101	n. t.	85	108	108	103	n. t.	86	87	102
56j	n. t.	n. t.	112	118	n. t.	n. t.	103	113	n. t.	n. t.	n. t.	103	n. t.
15	96	102	99	106	103	n. t.	106	102	103	101	n. t.	120	100

n. t.: nicht getestet

Tab. 6-16: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen **56a-e**, **56g**, **56j**, **15** (Teil B)

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3	TIE2
56a	n. t.	106	n. t.	105	92	92	100	103	100	83	101	113	99
56b	n. t.	96	n. t.	110	66	61	92	96	58	31	51	91	88
56c	n. t.	107	n. t.	97	103	102	126	97	96	97	91	131	98
56d	n. t.	102	n. t.	112	100	89	101	101	93	90	103	108	84
56e	n. t.	108	n. t.	91	94	96	109	94	94	80	86	108	92
56g	89	101	99	99	97	97	100	98	102	97	104	107	96
56j	n. t.	100	n. t.	100	114	108	129	100	89	91	116	113	99
15	123	102	104	109	105	98	94	101	106	118	97	111	96

n. t.: nicht getestet

Tab. 6-17: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Substanz **56b** und die vorliegenden Werte von Leitstruktur **1** (Teil A)^a

	Aurora-A	Aurora-B	CDK2/CycA	CDK4/CycD1	EGF-R	ERBB2	PDGFR- beta	PLK1
56b	100		26	15	19	10	20	
1	n. t.			38	28	42		86

Tab. 6-17: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Substanz **56b** und die vorliegenden Werte von Leitstruktur **1** (Teil B)

	IGF1-R	AKT1	VEGF-R2	VEGF-R3	TIE2	EPHB4	FAK	SRC	INS-R
56b	3.5	n. t.	4.5	16	7.0	5.4	19	1.9	19
1	7.5	14	20	61	0.98	26	32	8.0	100

n. t.: nicht getestet

^a IC₅₀-Werte größer als 100 μM wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Tab. 6-18: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

115a, 115c-f (Teil A)

	AKT1	ARK5	Aurora-A	Aurora-B	B-RAF-VE	PDK1	CDK2/CycA	CDK4/CycD1	CK2-alpha1	COT	PAK4	PLK1	SAK
115a	92	103	87	103	n. t.	94	115	94	106	n. t.	112	96	93
115c	101	98	89	98	94	n. t.	97	95	106	114	n. t.	96	98
115d	100	97	83	94	n. t.	85	210	104	104	n. t.	113	94	100
115e	94	95	87	89	n. t.	114	209	107	101	n. t.	101	95	101
115f	100	102	95	92	100	n. t.	107	92	96	94	n. t.	105	93

n. t.: nicht getestet

Tab. 6-18: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

115a, 115c-f (Teil B)

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3	TIE2
115a	88	96	94	88	92	104	107	95	93	91	97	101	90
115c	96	101	97	103	99	79	100	91	101	92	94	91	101
115d	90	80	98	92	75	100	93	86	81	83	92	88	94
115e	86	93	86	93	83	98	96	93	82	91	94	86	91
115f	90	95	87	93	99	76	98	92	101	88	92	86	100

n. t.: nicht getestet

Tab. 6-19 Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen
117a-d und **11a-l** (Teil A)

	AKT1	ARK5	Aurora- A	Aurora- B	B-RAF- VE	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	COT	PLK1	SAK	TIE2
117a	94	85	79	79	92	93	103	94	92	80	95	76
117b	76	111	84	88	70	72	69	108	60	78	93	77
117c	91	98	96	91	83	99	125	95	95	74	98	100
117d	75	122	77	103	61	44	67	81	52	69	87	53
11a	97	93	103	106	96	104	121	102	100	94	100	83
11b	93	93	105	97	104	110	129	92	104	95	99	111
11c	91	92	87	85	87	95	52	95	97	69	93	78
11d	88	100	84	86	101	104	112	94	102	78	94	85
11e	91	90	89	90	91	83	93	80	65	68	99	86
11f	90	88	92	83	98	96	102	90	80	87	102	85
11g	92	89	97	96	83	93	111	82	92	87	101	100
11h	86	124	80	104	72	73	87	101	63	84	109	78
11i	95	101	108	86	62	90	85	94	82	80	93	91
11j	86	117	62	79	53	89	69	102	53	80	95	51
11k	92	80	77	77	76	93	115	90	100	73	93	75
11l	91	97	92	84	36	92	113	97	99	82	86	79

Tab. 6-19: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

117a-d und **11a-l** (Teil B)

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3
117a	64	82	77	89	90	85	84	91	76	54	68	79
117b	32	77	72	86	68	60	82	83	54	61	57	74
117c	93	104	104	104	91	96	88	97	103	106	95	97
117d	67	72	77	77	52	29	74	92	22	25	31	55
11a	105	93	89	107	101	105	107	112	100	84	94	87
11b	86	99	94	99	103	99	101	109	119	98	95	91
11c	89	84	90	90	94	107	71	96	113	98	81	84
11d	74	93	100	97	84	92	88	94	100	73	90	95
11e	65	76	70	93	78	71	86	87	59	53	56	76
11f	76	88	93	96	95	95	98	96	99	87	85	87
11g	89	95	95	95	101	108	103	107	107	98	88	87
11h	89	100	97	94	80	78	70	101	76	69	72	85
11i	94	78	91	101	81	64	83	99	67	49	64	82
11j	55	94	90	85	72	77	69	91	61	45	55	80
11k	55	106	91	89	92	90	83	104	98	67	53	73
11l	81	98	96	93	66	101	95	95	105	82	93	80

Tab. 6-20: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

117e, 11m-u und 13a-f (Teil A)

	AKT1	ARK5	Aurora- A	Aurora- B	B-RAF- VE	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	COT	PLK1	SAK	TIE2
11m	92	91	82	86	98	91	108	94	96	79	89	83
11n	99	95	104	82	102	94	110	97	101	80	95	98
11o	86	71	75	88	87	78	114	91	99	82	91	65
11p	91	74	82	86	69	85	113	99	98	89	99	29
11q	93	88	102	107	94	103	121	100	101	84	98	91
11r	91	78	85	106	81	103	99	99	91	90	91	70
11s	95	101	88	96	99	98	98	97	99	86	94	69
11t	90	101	85	107	32	108	112	91	100	85	96	61
11u	98	95	84	99	57	96	97	88	104	84	95	80
117e	93	113	89	101	92	121	74	105	102	97	104	93
13a	71	93	97	87	94	89	78	97	66	102	95	71
13b	66	106	91	76	89	95	54	102	60	85	86	66
13c	35	135	69	79	85	61	65	91	46	93	95	35
13d	37	146	88	98	93	74	63	100	62	97	122	37
13e	71	100	94	91	99	98	62	101	73	103	91	71
13f	72	96	93	87	101	95	68	94	99	108	98	72

Tab. 6-20: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

117e, 11m-u und 13a-f (Teil B)

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3
11m	78	105	94	90	77	97	85	100	80	76	77	78
11n	84	82	80	94	90	103	91	109	105	98	81	85
11o	40	97	96	80	90	84	92	97	111	53	39	59
11p	40	111	103	66	79	55	88	110	81	44	32	62
11q	93	101	98	102	99	82	97	107	96	72	70	92
11r	82	105	94	94	91	93	92	105	106	65	65	79
11s	78	103	103	94	92	96	76	101	109	87	85	94
11t	85	98	95	90	73	110	94	102	102	83	97	94
11u	65	101	99	88	72	104	97	85	104	88	85	81
117e	83	89	93	91	91	72	91	101	83	83	89	96
13a	92	88	85	83	55	64	80	100	79	49	73	82
13b	78	82	81	83	48	51	57	94	68	51	53	73
13c	58	61	49	60	39	36	42	77	53	35	36	58
13d	65	75	57	68	49	59	46	83	54	58	68	69
13e	89	92	95	87	60	72	71	96	71	51	64	81
13f	106	95	88	89	100	81	87	91	85	75	82	89

Tab. 6-21: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Substanzen **117b, d, 11i-l, o, p, s-u** und **13b-d** (Teil A)^a

	AKT1	ARK5	Aurora- A	Aurora- B	B-RAF- VE	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	COT	PLK1	SAK	TIE2
117b			95		51		22					55
117d					25		28					13
11i					39							41
11j			35		58							25
11k			64									
11l					87							61
11o												
11p												6.6
11s												
11t												
11u												
13b	38					18			6.2			9.7
13c	38		55	46		8.6	30		9.7			5.9
13d	31					12			8.6			7.7

^a IC₅₀-Werte größer als 100 μM wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Tab. 6-21: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Substanzen **117b, d, 11i-l, o, p, s-u** und **13b-d** (Teil B)^a

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3
117b	4.6	94			20	13	40		7.3	2.9	9.3	40
117d					5.2	2.4	75		1.1	0.35	2.7	40
11i					33	35			14	4.1	14	59
11j					38				28	21	48	
11k										72		
11l					78		86			92	79	
11o										50	48	
11p	7.0					29				9.3	6.0	17
11s												
11t												
11u										78		
13b		19			3.2				7.4	11	6.9	18
13c		12	31	16	7.3	9.4	10		12	7.3	7.7	
13d	12	15	25		10	11	11		10	7.1	8.0	13

^a IC₅₀-Werte größer als 100 μM wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Tab. 6-22: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

7a, c, 8a-c, 9a-c, 10a-c und 10e (Teil A)

	AKT1	ARK5	Aurora- A	Aurora- B	B-RAF- VE	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	COT	PLK1	SAK	TIE2
7a	96	100	99	105	77	99	94	100	99	108	101	96
7c	108	126	93	81	75	107	94	86	75	87	108	108
8a	96	89	103	103	101	103	102	100	103	110	99	96
8b	96	90	98	87	95	99	125	95	89	75	95	96
8c	82	96	95	96	86	121	96	93	96	109	93	82
9a	77	93	87	64	82	94	108	93	91	81	96	97
9b	72	93	89	113	93	99	97	100	105	62	93	72
9c	75	97	101	111	98	103	94	103	68	102	87	75
10a	92	77	48	73	94	84	77	85	92	83	88	80
10b	52	79	72	104	79	80	70	99	88	85	82	52
10c	71	72	90	91	91	91	58	102	67	93	59	71
10e	142	99	100	113	96	104	108	103	88	99	81	142

Tab. 6-22: Inhibitionsprofile (Restaktivitäten [%] bei 10 µM Inhibitorkonzentration) der getesteten Verbindungen

7a, c, 8a-c, 9a-c, 10a-c und 10e (Teil B)

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3
7a	109	106	107	106	107	95	96	98	90	84	106	91
7c	124	128	112	112	117	81	106	98	129	115	217	113
8a	100	101	97	98	93	90	77	96	96	92	83	99
8b	88	105	98	99	91	102	94	90	105	78	86	81
8c	96	91	95	96	92	75	84	93	74	53	78	88
9a	92	106	98	96	90	100	94	97	104	87	43	67
9b	96	102	105	107	98	70	94	94	98	66	64	79
9c	105	100	104	99	88	71	86	104	78	68	69	89
10a	94	100	98	95	89	59	86	90	79	55	16	23
10b	81	84	71	90	70	50	80	75	77	42	64	73
10c	78	86	75	91	79	51	71	76	58	50	49	65
10e	108	107	100	106	113	89	98	108	111	102	89	92

Tab. 6-23: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Substanzen **9a**, **10a-c** (Teil A)^a

	AKT1	ARK5	Aurora-A	Aurora-B	B-RAF-VE	CDK2/CycA	CDK4/CycD1	CK2-alpha1	COT	PLK1	SAK	TIE2
9a		25		56								62
10a			28	37								88
10b							27		58			
10c		1.2					1.2		2.9		3.1	1.6

Tab. 6-23: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Substanzen **9a**, **10a-c** (Teil B)^a

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR-beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF-R2	VEGF-R3
9a					77	45		62	86	29	12	17
10a											0.63	2.2
10b	9.7	59	28		14	11			1.5	2.3	2.6	13
10c	1.2	1.5	1.3	1.4	2.0	2.4		19	1.1	0.71	1.8	2.1

^a IC₅₀-Werte größer als 100 μM wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Tab. 6-24: Umgerechnete pIC₅₀-Werte der in den Diagrammen in Kapitel 3.1 dargestellten Verbindungen [-log₁₀ IC₅₀ (molar)] (Teil A)^b

	AKT1	ARK5	Aurora-A	Aurora-B	B-RAF-VE	CDK2/CycA	CDK4/CycD1	CK2-alpha1	COT	PLK1	SAK	TIE2
1	n. t.	n. t.	n. t.		n. t.		4.42	n. t.	n. t.	4.07	n. t.	6.01
56b	n. t.	n. t.	4.00		n. t.	4.59	4.82	n. t.	n. t.			5.15
117b			4.02		4.29		4.66					4.26
117d					4.60		4.55					4.89
11i					4.41							4.39
11p												5.18
13b	4.42					4.74			5.21			5.01
13c	4.42		4.26	4.34		5.07	4.52		5.01			5.23
13d	4.51					4.92			5.07			5.11
9a		4.60		4.25								4.21
10a			4.55	4.43								4.06
10b							4.57		4.24			
10c		5.92					5.92		5.54		5.51	5.80

n. t.: nicht getestet

^b pIC₅₀-Werte ≤ 4 (entspricht IC₅₀-Werten größer als 100 µM) wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Tab. 6-24: Umgerechnete pIC₅₀-Werte der in den Diagrammen in Kapitel 3.1 dargestellten Verbindungen [-log₁₀ IC₅₀ (molar)] (Teil B)^b

	FLT3	INS-R	MET	PDGFR- beta	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	AKT1	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3
1	n. t.	4.00	n. t.		4.55	4.59	4.38	4.49	5.12	4.85	5.10	4.70	4.21
56b	n. t.	4.72	n. t.	4.70	4.72	5.27	5.00	4.72	5.46	n. t.	5.72	5.35	4.80
117b	5.34	4.03			4.70	4.89	4.40		5.14	n. t.	5.54	5.03	4.40
117d					5.28	5.62	4.12		5.96	n. t.	6.46	5.57	4.40
11i					4.48	4.46			4.85	n. t.	5.39	4.85	4.23
11p	5.15					4.54				n. t.	5.03	5.22	4.77
13b		4.72			5.49				5.13	n. t.	4.96	5.16	4.74
13c		4.92	4.51	4.80	5.14	5.03	5.00		4.92	n. t.	5.14	5.11	
13d	4.92	4.82	4.60		5.00	4.96	4.96		5.00	n. t.	5.15	5.10	4.89
9a					4.11	4.35		4.21	4.07	n. t.	4.54	4.92	4.77
10a										n. t.		6.20	5.66
10b	5.01	4.23	4.55		4.85	4.96			5.82	n. t.	5.64	5.59	4.89
10c	5.92	5.82	5.89	5.85	5.70	5.62		4.72	5.96	n. t.	6.15	5.74	5.68

n. t.: nicht getestet

^b pIC₅₀-Werte ≤ 4 (entspricht IC₅₀-Werten größer als 100 µM) wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

6.3.2 In vitro Tumorzelllinien-Screening des NCI

Die Testung der in vitro Antitumoraktivität des 7-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dions (**56b**) wurde vom NCI (National Cancer Institute, Bethesda, USA) durchgeführt. Detaillierte Angaben zum Testsystem finden sich in der Literatur.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ Es wurde ein 57 Cell Line Screening durchgeführt. Dazu wurden 57 verschiedene menschliche Tumorzelllinien ausgewählt, die zu neun unterschiedlichen Krebsarten (Leukämie, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Krebs des Zentralnervensystems, Melanom, Darm-, Eierstock-, Nieren-, Prostata-, und Brustkrebs) gehören. Es wurden die Kavitäten von Mikrotiterplatten mit den Tumorzelllinien beimpft und im Anschluss die Testsubstanzen in fünf verschiedenen Konzentrationen (10^{-8} bis 10^{-4} M) hinzugefügt. Nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden wurde das Medium entfernt, die Zellen fixiert, gewaschen und mit dem Farbstoff Sulforhodamin B behandelt. Dieser Farbstoff kann an basische Aminosäurereste in Proteinen binden, wonach eine spektralphotometrische Bestimmung der angefärbten Zellmasse erfolgt, die als Rückstand in den Kavitäten der Mikrotiterplatten verblieben ist. Aus dieser Bestimmung der Zellmasse kann das prozentuale Wachstum ermittelt werden.

Für die getestete Substanz wurden von jeder Zelllinie Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt, aus denen man die molaren Konzentrationen der Testsubstanz ableiten kann, die eine 50%ige Wachstumshemmung (GI_{50}), eine totale Wachstumshemmung (TGI) und ein Absterben von 50% (LC_{50}) der Tumorzellen bewirken. Aus den Einzelwerten dieser drei Parameter, die in dekadischen Logarithmen ausgedrückt werden, wurden jeweils die Mittelwerte, die so genannten Meangraph Midpoints (MG-MID), als Mittelwerte der \log_{10} -Werte aller jeweils getesteten Zelllinien berechnet. Der MG-MID-Wert gibt die durchschnittliche Aktivität der Testsubstanz gegenüber der Gesamtheit aller getesteten Tumorzelllinien an.

Weiterhin wurde für die Testsubstanz ein Balkendiagramm erstellt, das für die drei Parameter (GI_{50} , TGI, LC_{50}) die relative Empfindlichkeit einer Zelllinie in Bezug auf den jeweiligen Meangraph Midpoint-Wert darstellt. Die drei Meangraph Midpoint-Werte bilden die zentralen Achsen der jeweiligen Balkendiagramme. Sind die Zelllinien empfindlicher gegenüber der Testsubstanz als dem MG-MID-Wert entspricht, so wird dieses durch einen Balken nach rechts gekennzeichnet. Die Länge des Balkens ist dabei proportional zur relativen Empfindlichkeit der Zelllinie verglichen mit dem jeweiligen MG-MID-Wert. Ein Balken nach links zeigt auf gleiche

Weise eine niedrigere Empfindlichkeit an. Somit ergibt sich aus den erhaltenen Diagrammen ein charakteristisches Selektivitätsprofil für die Testsubstanz. Mit Hilfe des Computer-Programms COMPARE könnte man dieses erhaltene Selektivitätsprofil mit den von anderen getesteten Substanzen erhaltenen Profilen vergleichen, die in der Datenbank des NCI gespeichert sind. Eine weitestgehende Übereinstimmung dieser Profile lässt dann auf einen gleichen bzw. ähnlichen Wirkmechanismus der Substanzen schließen.

7 Literaturverzeichnis

1. Hunter, T.: The Croonian Lecture 1997. The phosphorylation of proteins on tyrosine: Its role in cell growth and disease. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1998**, 353, 583-605.
2. Prien, O.: The gatekeeper: Friend or foe in identifying the next generation of kinase inhibitors. *ChemMedChem* **2006**, 1, 1195-1196.
3. Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S.: The protein kinase complement of the human genome. *Science* **2002**, 298, 1912-1934.
4. Sachsenmaier, C.: Targeting protein kinases for tumor therapy. *Onkologie* **2001**, 24, 346-355.
5. Weinmann, H., Metternich, R.: Drug discovery process for kinase inhibitors. *ChemBioChem* **2005**, 6, 455-459.
6. Huwe, A., Mazitschek, R., Giannis, A.: Small molecules as inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2122-2138.
7. Melnikova, I., Golden, J.: Targeting protein kinases. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 993-994.
8. Toledo, L. M., Lydon, N. B., Elbaum, D.: The structure-based design of ATP-site directed protein kinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 775-805.
9. Vulpetti, A., Bosotti, R.: Sequence and structural analysis of kinase ATP pocket residues. *Farmaco* **2004**, 59, 759-765.
10. Dowell, J., Minna, J. D., Kirkpatrick, P.: Fresh from the pipeline: Erlotinib hydrochloride. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, 4, 13-14.
11. Doehn, C., Peters, H.-D.: Sorafenib in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. *Der Onkologe* **2006**, 12, 1043-1053.
12. Atkins, M., Jones, C. A., Kirkpatrick, P.: Fresh from the pipeline: Sunitinib maleate. *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 279-280.
13. Vieth, M., Sutherland, J. J., Robertson, D. H., Campbell, R. M.: Kinomics: Characterizing the therapeutically validated kinase space. *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 839-846.
14. Kunick, C., Zeng, Z., Gussio, R., Zaharevitz, D., Leost, M., Totzke, F., Schächtele, C., Kubbutat, M. H. G., Meijer, L., Lemcke, T.: Structure-aided

- optimization of kinase inhibitors derived from alsterpaullone. *ChemBioChem* **2005**, 6, 541-549.
15. Möllenbeck, J. M.: Inhibitoren tumorrelevanter Proteinkinasen: Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. *Dissertation Universität Hamburg* **2005**.
 16. Schultz, C.: Antitumoraktive [d]-anellierte [1]Benzazepin-2-one. *Dissertation Universität Hamburg* **1999**.
 17. Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Leost, M., Senderowicz, A., Lahusen, T., Kunick, C., Meijer, L., Sausville, E. A.: Discovery and initial characterization of the paullones, a novel class of small-molecule inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2566-2569.
 18. Kunick, C.: Fused azepinones with antitumor activity. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, 5, 181-194.
 19. Knockaert, M., Wieking, K., Schmitt, S., Leost, M., Grant, K. M., Mottram, J. C., Kunick, C., Meijer, L.: Intracellular targets of paullones. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25493-25501.
 20. Leost, M., Schultz, C., Link, A., Wu, Y.-Z., Biernat, J., Mandelkow, E.-M., Bibb, J. A., Snyder, G. L., Greengard, P., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Senderowicz, A. M., Sausville, E. A., Kunick, C., Meijer, L.: Paullones are potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β and cyclin-dependent kinase 5/p25. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 5983-5994.
 21. Pies, T.: 9-Substituted paullones: Synthesis and analysis of structure-activity relationships. *Dissertation Universität Hamburg* **2003**, 106-111.
 22. Grant, K. M., Dunion, M. H., Yardley, V., Skaltsounis, A.-L., Marko, D., Eisenbrand, G., Croft, S. L., Meijer, L., Mottram, J. C.: Inhibitors of *Leishmania mexicana* CRK3 cyclin-dependent kinase: Chemical library screen and antileishmanial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 3033-3042.
 23. Olesen, P. H., Sørensen, A. R., Ursø, B., Kurtzhals, P., Bowler, A. N., Ehrbar, U., Hansen, B. F.: Synthesis and in vitro characterization of 1-(4-aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid derivatives. A new class of selective GSK-3 inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3333-3341.
 24. Frame, S., Cohen, P.: GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem. J.* **2001**, 359, 1-16.

25. De Strooper, B., Woodgett, J.: Mental plaque removal. *Nature* **2003**, 423, 392-393.
26. Cheng, Z., Zhu, X.: Preparation of 1,2,3-triazole derivatives as human epidermal growth factor receptor 2 tyrosine kinase inhibitors. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* **2005**, CN 1651418, CAN 144:468173.
27. Friess, T., Reiff, U., Rueth, M., Voss, E.: Preparation of indoles, particularly triazolyl 1*H*-indoles, as HER-2 tyrosine kinases inhibitors and their use in the treatment of cancer. *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2006**, US 2006063812, CAN 144:331444.
28. Friebe, W.-G., Reiff, U., Von Hirschheydt, T., Voss, E.: Preparation of 1,2,3-triazole derivatives as HER receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006032453, CAN 144:331446.
29. Bossenmaier, B., Friebe, W.-G., Hoffmann, E., Von Hirschheydt, T., Voss, E.: Preparation of 1,2,3-triazole derivatives as HER receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006053778, CAN 145:8173.
30. Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N.: A convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.
31. Marsden, J. A., Haley, M. M.: "Cross-coupling reactions to sp carbon atoms" in: Metal-catalyzed cross-coupling reactions 1 (Ed. by: A. de Meijere, F. Diederich). **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, 317-394.
32. Sonogashira, K.: Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49.
33. Tykwinski, R. R.: Evolution in the palladium-catalyzed cross-coupling of sp- and sp²-hybridized carbon atoms. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566-1568.
34. Cassar, L.: Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253-257.
35. Dieck, H. A., Heck, R. F.: Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259-263.

36. Heck, F. R., Dieck, H. A.: Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133-1136.
37. Stephens, R. D., Castro, C. E.: The substitution of aryl iodides with cuprous acetylides. A synthesis of tolanes and heterocyclics. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313-3315.
38. Glaser, C.: Untersuchungen über einige Derivate der Zimmtsäure. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137-171.
39. Siemsen, P., Livingston, R. C., Diederich, F.: Acetylenic coupling: A powerful tool in molecular construction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632-2657.
40. Fairlamb, I. J. S., Bäuerlein, P. S., Marrison, L. R., Dickinson, J. M.: Pd-catalysed cross coupling of terminal alkynes to diynes in the absence of a stoichiometric additive. *Chem. Commun.* **2003**, 632-633.
41. Eglinton, G., Galbraith, A. R.: Cyclic diynes. *Chem. Ind. (London)* **1956**, 737-738.
42. Hay, A. S.: Electrophilic substitution of 1,3-dichloroazulene. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1975-1976.
43. Hay, A. S.: Oxidative coupling of acetylene. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320-3321.
44. Li, J.-H., Liang, Y., Zhang, X.-D.: Amine- and phosphine-free palladium(II)-catalyzed homocoupling reaction of terminal alkynes. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1903-1907.
45. Wang, L., Yan, J., Li, P., Wang, M., Su, C.: The effects of amines on oxidative homo-coupling of terminal alkynes promoted by copper salts. *J. Chem. Res.* **2005**, 112-115.
46. Yin, L., Liebscher, J.: ω -Functionalized 3-alkynylpyrazolo[1,5- α]pyrimidines by Sonogashira coupling. *Synthesis* **2005**, 131-135.
47. Yang, C., Nolan, S. P.: Efficient Sonogashira reactions of aryl bromides with alkynylsilanes catalyzed by a palladium/imidazolium salt system. *Organometallics* **2002**, 21, 1020-1022.
48. Nishihara, Y., Ikegashira, K., Mori, A., Hiyama, T.: Cu(I)/Pd(0)-catalyzed cross-coupling reaction of alkynylsilanes with aryl or alkenyl triflates: "Sila"-Sonogashira-Hagihara coupling. *Chem. Lett.* **1997**, 12, 1233-1234.

49. Shultz, D. A., Gwaltney, K. P., Lee, H. M.: A modified procedure for Sonogashira couplings: Synthesis and characterization of a bisporphyrin, 1,1-bis[zinc(II)5'-ethynyl-10',15',20'-trimesitylporphyrinyl]methylenecyclohexane. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4034-4038.
50. Mio, M. J., Kopel, L. C., Braun, J. B., Gadzikwa, T. L., Hull, K. L., Brisbois, R. G., Markworth, C. J., Grieco, P. A.: One-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical bisarylethynes by a modification of the Sonogashira coupling reaction. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199-3202.
51. Negishi, E.: A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 34-40.
52. Li, J.-H., Zhang, X.-D., Xie, Y.-X.: Efficient and copper-free Sonogashira cross-coupling reaction catalyzed by Pd(OAc)₂/pyrimidines catalytic system. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4256-4259.
53. Hillier, A. C., Grasa, G. A., Viciu, M. S., Lee, H. M., Yang, C., Nolan, S. P.: Catalytic cross-coupling reactions mediated by palladium/nucleophilic carbene systems. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 69-82.
54. Batey, R. A., Shen, M., Lough, A. J.: Carbamoyl-substituted *N*-heterocyclic carbene complexes of palladium(II): Application to Sonogashira cross-coupling reactions. *Org. Lett.* **2001**, 4, 1411-1414.
55. Christmann, U., Vilar, R.: Monoligated palladium species as catalysts in cross-coupling reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366-374.
56. Eberhard, M. R., Wang, Z., Jensen, C. M.: Investigations into the Pd-catalysed cross-coupling of phenylacetylene with aryl chlorides: Simple one-pot procedure and the effect of ZnCl₂ co-catalysis. *Chem. Commun.* **2002**, 818-819.
57. Chinchilla, R., Nájera, C.: The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.
58. Alonso, D. A., Nájera, C., Pacheco, M. C.: A copper- and amine-free Sonogashira-type coupling procedure catalyzed by oxime palladacycles. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9365-9368.
59. Alonso, D. A., Nájera, C., Pacheco, M. C.: C(sp²)-C(sp) and C(sp)-C(sp) coupling reactions catalyzed by oxime-derived palladacycles. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1146-1158.

60. Thorand, S., Krause, N.: Improved procedures for the palladium-catalyzed coupling of terminal alkynes with aryl bromides (Sonogashira coupling). *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551-8553.
61. Alonso, D. A., Najera, C., Pacheco, M. C.: Synthesis of ynones by palladium-catalyzed acylation of terminal alkynes with acid chlorides. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1615-1619.
62. Leadbeater, N. E., Tominack, B. J.: Rapid, easy copper-free Sonogashira couplings using aryl iodides and activated aryl bromides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8653-8656.
63. Appukkuttan, P., Dehaen, W., Van der Eycken, E.: Transition-metal-free Sonogashira-type coupling reactions in water. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713-4716.
64. Petricci, E., Radi, M., Corelli, F., Botta, M.: Microwave-enhanced Sonogashira coupling reaction of substituted pyrimidinones and pyrimidine nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9181-9184.
65. Uozumi, Y., Kobayashi, Y.: The Sonogashira reaction in water *via* an amphiphilic resin-supported palladium-phosphine complex under copper-free conditions. *Heterocycles* **2003**, 59, 71-74.
66. Thathagar, M. B., Beckers, J., Rothenberg, G.: Palladium-free and ligand-free Sonogashira cross-coupling. *Green Chem.* **2004**, 6, 215-218.
67. Liang, Y., Xie, Y.-X., Li, J.-H.: Modified palladium-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions under copper-, amine-, and solvent-free conditions. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 379-381.
68. Mori, A., Kawashima, J., Shimada, T., Suguro, M., Hirabayashi, K., Nishihara, Y.: Non-Sonogashira-type palladium-catalyzed coupling reactions of terminal alkynes assisted by silver(I) oxide or tetrabutylammonium fluoride. *Org. Lett.* **2004**, 2, 2935-2937.
69. Amatore, C., Jutand, A., Suarez, A.: Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531-9541.
70. Amatore, C., Jutand, A.: Anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in palladium-catalyzed Heck and cross-coupling reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314-321.

71. Grosshenny, V., Romero, F. M., Ziesel, R.: Construction of preorganized polytopic ligands via palladium-promoted cross-coupling reactions. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1491-1500.
72. Gillie, A., Stille, J. K.: Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4933-4941.
73. Loar, M. K., Stille, J. K.: Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium: Coupling of styrylmethylpalladium complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4174-4181.
74. Kunick, C., Schultz, C., Lemcke, T., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Jalluri, R. K., Sausville, E. A., Leost, M., Meijer, L.: 2-Substituted paullones: CDK1/cyclin B-inhibiting property and in vitro antiproliferative activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 567-569.
75. Kunick, C.: Synthese [b]-kondensierter Azepindione durch Dealkoxycarbonylierung. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579-581.
76. Björnstedt, R., Zhong, G., Lerner, R. A., Barbas III, C. F.: Copying nature's mechanism for the decarboxylation of β -keto acids into catalytic antibodies by reactive immunization. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11720-11724.
77. Arnold, F. E., Reinhardt, B. A., Hedberg, F. L.: Aromatic enyne compounds and their synthesis. *United States Patent* **1979**, US 4162265, CAN 91:123539.
78. Wegner, G.: Topochemical reactions of monomers with conjugated triple bonds. III. Solid-state reactivity of derivatives of diphenyldiacetylene. *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1971**, 9, 133-144.
79. Matsuda, H., Nakanishi, H., Kato, S.-I., Kato, M.: Conductivity of polydiacetylene with π -conjugation between polymer backbone and substituents. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1987**, 25, 1663-1669.
80. Trachsel, D.: Synthesis of novel (phenylalkyl)amines for the investigation of structure-activity relationships. Part 3. 4-Ethynyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (= 4-Ethynyl-2,5-dimethoxybenzeneethanamine; 2C-YN). *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2754-2759.
81. Scott, J., Parkin, S. R., Anthony, J. E.: Radical-induced cycloaromatization: Routes to fluoranthenes and acephenanthrylenes. *Synlett* **2004**, 161-164.
82. Hennrich, G., Echavarren, A. M.: New persubstituted 1,3,5-trisubstituted benzenes via Sonogashira coupling. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1147-1149.

83. Tanaka, H., Kitade, M., Iwashima, M., Iguchi, K., Takahashi, T.: Effective irreversible alkylating reagents based on the structure of clavulones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 837-840.
84. Dibowski, H., Schmidtchen, F. P.: Sonogashira cross-couplings using biocompatible conditions in water. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 525-528.
85. Bouchain, G., Leit, S., Frechette, S., Khalil, E. A., Lavoie, R., Moradei, O., Woo, S. H., Fournel, M., Yan, P. T., Kalita, A., Trachy-Bourget, M.-C., Beaulieu, C., Li, Z., Robert, M.-F., MacLeod, A. R., Besterman, J. M., Delorme, D.: Development of potential antitumor agents. Synthesis and biological evaluation of a new set of sulfonamide derivatives as histone deacetylase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 820-830.
86. Zhao, M., Li, J., Mano, E., Song, Z., Tschaen, D. M., Grabowski, E. J. J., Reider, P. J.: Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids with sodium chlorite catalyzed by TEMPO and bleach. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564-2566.
87. Tashino, Y., Togo, H.: TEMPO-mediated environmentally benign oxidation of primary alcohols to carboxylic acids with poly[4-(diacetoxyiodo)styrene]. *Synlett* **2004**, 2010-2012.
88. De Mico, A., Margarita, R., Parlanti, L., Vescovi, A., Piancatelli, G.: A versatile and highly selective hypervalent iodine (III)/2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy-mediated oxidation of alcohols to carbonyl compounds. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974-6977.
89. Lu, X., Zhu, G.: An efficient synthesis of (\pm)-isohinokinin from the acyclic ester precursor. *Synlett* **1993**, 68-70.
90. Dunoguès, J., Duboudin, F.: Ethynylogues du nicotinamide et de l'isoniazide. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 519-523.
91. Anastasia, L., Negishi, E.: Highly satisfactory procedures for the Pd-catalyzed cross coupling of aryl electrophiles with in situ generated alkynylzinc derivatives. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3111-3113.
92. Eckert, T., Ipaktschi, J.: A new method for synthesis of methyl arylpropiolates by direct Heck coupling of aryl iodide and methyl propiolate in presence of K_2CO_3 . *Synth. Commun.* **1998**, 28, 327-335.
93. De Kort, M., Luijendijk, J., van der Marel, G. A., van Boom, J. H.: Synthesis of photoaffinity derivatives of adenophostin A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3085-3092.

94. Prühs, C.: Strukturmodifikationen und Affinitätsuntersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Darponen. *Dissertation Universität Braunschweig* **2007**, 74-77.
95. Shirota, F. N., DeMaster, E. G., Nagasawa, H. T.: Propiolaldehyde, a pargyline metabolite that irreversibly inhibits aldehyde dehydrogenase. Isolation from a hepatic microsomal system. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 463-464.
96. Yu, P. H., Davis, B. A., Boulton, A. A.: Aliphatic propargylamines: Potent, selective, irreversible monoamine oxidase B inhibitors. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3705-3713.
97. Bleicher, L. S., Cosford, N. D. P., Herbaut, A., McCallum, J. S., McDonald, I. A.: A practical and efficient synthesis of the selective neuronal acetylcholine-gated ion channel agonist (S)-(-)-5-ethynyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine maleate (SIB-1508Y). *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1109-1118.
98. Zhang, W., Cheng, J., Ding, L., Zhong, P., Zhao, L., Wu, H.: Copper- and amine-free Sonogashira reaction of *N,N*-disubstituted propargylamine: Synthesis of substituted aryl propargylamine. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2001-2007.
99. Olivi, N., Spruyt, P., Peyrat, J.-F., Alami, M., Brion, J.-D.: Tandem amine propargylation-Sonogashira reactions: new three-component coupling leading to functionalized substituted propargylic amines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2607-2610.
100. Feldman, A. K., Colasson, B., Fokin, V. V.: One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from in situ generated azides. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897-3899.
101. Andersen, J., Bolvig, S., Liang, X.: Efficient one-pot synthesis of 1-aryl-1,2,3-triazoles from aryl halides and terminal alkynes in the presence of sodium azide. *Synlett* **2005**, 2941-2947.
102. Andersen, J., Madsen, U., Björkling, F., Liang, X.: Rapid synthesis of aryl azides from aryl halides under mild conditions. *Synlett* **2005**, 2209-2213.
103. Zhang, X., Hsung, R. P., You, L.: Tandem azidation- and hydroazidation-Huisgen [3+2] cycloadditions of ynamides. Synthesis of chiral amide-substituted triazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2679-2682.

104. Bock, V. D., Hiemstra, H., van Maarseveen, J. H.: Cu^I-catalyzed alkyne-azide "click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
105. Huisgen, R.: 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565-632.
106. Kunick, C.: Synthese von 7,12-Dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6-(5*H*)-onen und 6,11-Dihydro-thieno-[3',2':2,3]azepino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-on. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 297-299.
107. Carlin, R. B., Harrison, J. W.: Acetophenone mesitylhydrazone in the Fischer indole synthesis. Migration of a phenylacyl group. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 563-566.
108. Carlin, R. B., Moores, M. S.: Evidence of a 1,4-methyl migration during a Fischer reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1259.
109. Miller, B., Matjeka, E. R.: "1,4" Alkyl migrations in Fischer indole cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4772-4780.
110. Fusco, R., Sannicolo, F.: Studies on the Fischer Indole Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 48, 4827-4828.
111. Walter, W., Francke, W.: "Heterozyklische Verbindungen" in: Lehrbuch der Organischen Chemie (Beyer/Walter). **1998**, Hirzel, Stuttgart, 23., überarbeitete und aktualisierte Auflage, 881-917.
112. Hughes, D. L.: Progress in the Fischer Indole Reaction. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 609-632.
113. Smith, M. E., Elisberg, E., Sherrill, M. L.: Quinazoline derivatives. II. Synthesis of 4-(4'-diethylamino-1'-methylbutylamino)-6-methoxyquinazoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1301-1303.
114. Chen, W.-Y., Gilman, N. W.: Synthesis of 7-phenylpyrimido[5,4-*d*][1]benzazepin-2-ones. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 663-666.
115. Abass, M., Mostafa, B. B.: Synthesis and evaluation of molluscicidal and larvicidal activities of some novel enaminones derived from 4-hydroxyquinolinones: Part IX. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6133-6144.
116. Sanders, J. K. M., Hunter, B. K.: Modern NMR spectroscopy. A guide for chemists., Second Edition. *Oxford University Press* **1993**.

117. Al-Saleh, B., El-Asery, M. A., Abdel-Aziz, R. S., Elnagdi, M. H.: Enaminones in heterocyclic synthesis: Synthesis and chemical reactivity of 3-anilino-1-substituted-2-propene-1-one. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 563-566.
118. Rücker, G., Neugebauer, M., Willems, G. G.: Instrumentelle pharmazeutische Analytik. **2001**, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 3. Auflage, 255.
119. Dutta, M. C., Chanda, K., Karim, E., Vishwakarma, J. N.: A facile route to enaminones: Synthesis of 3-alkyl/aralkyl/arylamino-1-arylprop-2-en-1-ones. *Indian J. Chem.* **2004**, 43B, 2471-2474.
120. Van Tinh, D., Fischer, M., Stadlbauer, W.: Ring closure reactions of cyclic 2-arylaminomethylene-1,3-diones. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 905-910.
121. Si, Y.-G., Guo, S.-P., Wang, W.-J., Jiang, B.: Addition of amines to the triple bond in α,α,α -trichloromethylpropargyl mesylate: Synthesis of α,α -dichloromethylenaminones and preparation of 2-phenyl-4-dichloromethylquinolines. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1494-1496.
122. Gogte, V. N., Mullick, G. B., Tilak, B. D.: Synthesis of heterocyclic compounds: Part XV - Synthesis of dibenzo[*b,j*][4,7]phenanthroline. *Indian J. Chem.* **1974**, 12, 1324-1325.
123. Hall, G. E., Walker, J.: Ring-closure to phenanthridines and acridines of some 2-arylaminomethylene derivatives of cyclohexanone and 1-tetralone. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2237-2244.
124. Soufyane, M., Mirand, C., Levy, J.: Synthesis of some fluorinated nitrogen heterocycles from (diethylaminomethylene)hexafluoroacetylacetone (DAMFA). *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7737-7740.
125. Wolfbeis, O. S.: Substituierte Chinoline aus 2-Arylaminomethylen-1,3-diketonen. *Synthesis* **1977**, 723-725.
126. Eaton, P. E., Carlson, G. R., Lee, J. T.: Phosphorus pentoxide-methanesulfonic acid. A convenient alternative to polyphosphoric acid. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071-4073.
127. CTFFile Formats, MDL Information Systems, Inc., San Ramon, CA, USA, **2005**, www.mdli.com.
128. 3D Structure Generator CORINA: Generation of High-Quality Three-Dimensional Molecular Models, version 3.0, Molecular Networks GmbH Computerchemie, Erlangen, Germany, **2006**, www.molecular-networks.com.

129. Omega2, version 2.1.0, OpenEye Scientific Software, Inc., Santa Fe, NM, USA, **2006**, www.eyesopen.com.
130. MOE (Molecular Operating Environment), version 2006.8, Chemical Computing Group, Montreal, Quebec, Canada, **2006**, www.chemcomp.com.
131. Kuckländer, U., Töberich, H.: Eine neue Synthese von 7,8,9,10-Tetrahydrocyclohept[*b*]indol-6(5*H*)-onen. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2238-2244.
132. Al-Mousawi, S., John, E., Al-Kandery, N.: Studies with enaminones: Synthesis and chemical reactivity of 2-(4-dimethylamino-2-oxobut-3-enyl)-isoindole-1,3-dione and of 4-(4-dimethylamino-2-oxobut-3-enyloxy)-2*H*-phthalazin-1-one. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 381-385.
133. Reddy, G. J., Sailaja, S., Rao, K. S.: Synthesis of 2-aryl-7-(3-oxo-2*H*-[1,4]-benzoxazin-6-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as potential COX-2-inhibitors. *Indian J. Chem., Sec B* **2004**, 44B, 204-206.
134. Al-Shiekh, M. A.: Enaminones in the synthesis of heterocycles by microwave irradiation. *Org. Prep. and Proced. Int.* **2005**, 37, 223-230.
135. Al-Omran, F., El-Khair, A. A.: Heterocyclic synthesis *via* enaminones: Novel synthesis of (1*H*)-pyridin-2-one, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and isoxazole derivatives incorporating a *N*-methylphthalimide and their biological evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 307-312.
136. Dawood, K. M.: Synthesis of spiro-pyrazole-3,3'-thiopyrano[2,3-*b*]pyridines and azolo[*a*]pyrido[2',3':5,6]thiopyrano[3,4-*d*]pyrimidines as new ring systems with antifungal and antibacterial activities. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 221-225.
137. Almazroa, S., Elnagdi, M. H., El-Din, A. M. S.: Studies with enaminones: The reaction of enaminones with aminoheterocycles. A route to azolopyrimidines, azolopyridines and quinolines. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 267-272.
138. Gopalsamy, A., Yang, H., Ellingboe, J. W., Tsou, H.-R., Zhang, N., Honores, E., Powell, D., Miranda, M., McGinnis, J. P., Rabindran, S. K.: Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl phenyl amides as novel anti-proliferative agents: parallel synthesis for lead optimization of amide region. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1591-1594.
139. Ming, L., Shuwen, W., Lirong, W., Huazheng, Y., Xiuli, Z.: A convenient, rapid, and highly selective method for synthesis of new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines

- via the reaction of enaminones and 5-amino-1*H*-pyrazoles under microwave irradiation. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 925-930.
140. Kunick, C.: Synthese und konformative Flexibilität von 4,9-Dihydroindolo[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]benzazepinen. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1141-1143.
 141. Wieking, K.: Strukturmodifikationen und Affinitätsuntersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Paullonen. *Dissertation Universität Hamburg* **2001**.
 142. Heron, N. M., Anderson, M., Blowers, D. P., Breed, J., Eden, J. M., Green, S., Hill, G. B., Johnson, T., Jung, F. H., McMiken, H. H. J., Mortlock, A. A., Pannifer, A. D., Pauptit, R. A., Pink, J., Roberts, N. J., Rowsell, S.: SAR and inhibitor complex structure determination of a novel class of potent and specific Aurora kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1320-1323.
 143. Kraszkiewicz, L., Sosnowski, M., Skulski, L.: Easy, inexpensive and effective oxidative iodination of deactivated arenes in sulfuric acid. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9113-9119.
 144. Armarego, W. L. F., Chai, C. L. L.: Purification of Laboratory Chemicals. **2003**, MPG Books, Bodmin, Cornwall, Great Britain, 5th Edition, 6-52.
 145. Moriconi, E. J., Maniscalco, I. A.: π -Equivalent heterocyclic congeners of tropone. Azatropones. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 208-215.
 146. Jarikote, D. V., Pawar, V. G., Bhusare, S. R., Hangarge, R. V., Vibhute, Y. B., Pawar, R. P.: A facile synthesis of 1,3,4,6-tetrahydro-1,6-benzodiazocine-2,5-diones. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 575-577.
 147. Balasubramaniyan, V., Argade, N.: Reactions of cyclic anhydrides: Part XIII - Facile synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-10*H*-pyridazino[6,1-*b*]quinazoline-2,10-diones. *Indian J. Chem.* **1988**, 27B, 906-908.
 148. Chattaway, F. D., Constable, A. B.: Derivatives of *p*-iodoaniline. *J. Chem. Soc., Trans.* **1914**, 105, 125.
 149. Szewczyk, J., Gryff-Keller, A., Starowieyski, K.: Carbon-13 and silicon-29 nuclear magnetic resonance study of substituent effects in *para*-substituted phenyltrimethylsilylacetylenes. *J. Chem. Res.-S* **1992**, 1, 427-439.
 150. Kern, W., Herausgegeben in Gemeinschaft mit Roth, H. J. u. S., W., von List, P. H. u. H., L.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, I. Band,

- Allgemeiner Teil, Wirkstoffgruppen I. **1967**, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg/New York, 4. Neuauflage, 357.
151. Chenault, J., Dupin, J.-F. E.: (Ethoxycarbonyliodomethyl)triphenylphosphonium iodide: A convenient reagent for the direct synthesis of β -substituted propiolic acids via the corresponding esters. *Synthesis* **1987**, 498-499.
 152. Noro, M., Masuda, T., Ichimura, A. S., Koga, N., Iwamura, H.: Carbene-carbene interconversion between 1- and 3-phenyl-2-propynylidenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6179-6190.
 153. Blackburn, C., Claiborne, C. F., Cullis, C. A., Dales, N. A., Patane, M. A., Stirling, M., Stradella, O. G., Weatherhead, G. S.: Preparation of lactam compounds useful as protein kinase inhibitors. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006041773, CAN 144:412529.
 154. Zhang, J.-H., Chung, T. D. Y., Oldenburg, K. R.: A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays. *J. Biomol. Screen.* **1999**, 4, 67-73.
 155. Grever, M. R., Schepartz, S. A., Chabner, B. A.: The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program. *Semin. Oncol.* **1992**, 19, 622-638.
 156. Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigro-Wolff, A., Gray-Goodrich, M., Campbell, H., Mayo, J., Boyd, M.: Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766.
 157. Monks, A., Scudiero, D. A., Johnson, G. S., Paull, K. D., Sausville, E. A.: The NCI anti-cancer drug screen: A smart screen to identify effectors of novel targets. *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, 12, 533-541.
 158. Weinstein, J. N., Myers, T. G., O'Connor, P. M., Friend, S. H., Fornace Jr., A. J., Kohn, K. W., Fojo, T., Bates, S. E., Rubinstein, L. V., Anderson, N. L., Buolamwini, J. K., van Osdol, W. W., Monks, A. P., Scudiero, D. A., Sausville, E. A., Zaharevitz, D. W., Bunow, B., Viswanadhan, V. N., Johnson, G. S., Wittes, R. E., Paull, K. D.: An information-intensive approach to the molecular pharmacology of cancer. *Science* **1997**, 275, 343-349.

159. Paull, K. D., Shoemaker, R. H., Hodes, L., Monks, A., Scudiero, D. A., Rubinstein, L., Plowman, J., Boyd, M. R.: Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: Development of meangraph and COMPARE algorithm. *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, 81, 1088-1092.
160. Boyd, M. R., Paull, K. D.: Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91-109.

Danksagung

Für die Durchführung der Proteinkinase-Testungen danke ich Herrn Dr. M. Kubbutat, Herrn Dr. F. Totzke, Herrn Dr. C. Schächtele und der Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg) sowie dem National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) und seinen Mitarbeitern für die Bestimmung der in vitro Antitumoraktivität an Tumorzelllinien.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn M. Kossner für die Erstellung der 3D-Molekül-Abbildungen und damit zusammenhängender Berechnungen und Herrn Dr. Lutz Preu für die durchgeführten Berechnungen.

Ich danke den Mitarbeiterinnen der Analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig für die Anfertigung der FT-IR-Spektren, die Durchführung der Elementaranalysen und die Probenvorbereitung für die NMR-Experimente. Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Herrn Prof. Dr. L. Ernst, Frau D. Deuse, Frau Dr. K. Ibrom, Frau B. Brinkmann, Frau R.-M. Weiss und insbesondere Frau P. Holba-Schulz (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig). Herrn Dr. U. Papke, Herrn Dr. T. Beuerle sowie Frau D. Döhning danke ich für die Aufnahme der Massenspektren. Für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen danke ich Herrn Prof. Dr. P. G. Jones.

Sehr dankbar bin ich meinen wissenschaftlichen Hilfskräften Frau N. Tolle sowie Frau J. Ryczak für ihre unterstützende Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig für das freundliche Arbeitsklima und die vielen netten Stunden bedanken. Für die stete Hilfsbereitschaft, die erfolgreiche und angenehme Zusammenarbeit und die schöne Zeit gilt mein besonderer Dank den (ehemaligen) Mitgliedern des Arbeitskreises Frau Dr. J. Roever, Herrn Dr. C. Prühs, Frau Dr. S. Kohfeld, Frau Dr. B. Berger, Herrn H. Stukenbrock, Frau C. Reichwald, Frau A.-M. Egert, Frau A. Becker, Frau W. Brandt, Frau S. Lütge sowie Herrn P. Hasemann, Frau S. Schröder, Herrn S. Rohrer, Herrn M. Kossner, Frau U. Schmid, Herrn J. Dreher und Frau N. Grüning. Bei den ehemaligen Kollegen Herrn

Dr. C. Enge, Herrn Dr. M. Bode, Herrn Dr. B. Gabriel, Herrn Dr. J. Ohnesorge, Herrn Dr. J. Schneider, Frau Dr. C. Klostermann, Herrn Dr. U. Schepers, Herrn Dr. M. Graf und Frau Dr. S. Huth-Wilmes möchte ich mich darüber hinaus für die freundliche Aufnahme am Institut bedanken.

Für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen danke ich Frau W. Brandt und Frau C. Reichwald.

Abschließend möchte ich mich bei Norman und meiner Familie für ihre große und uneingeschränkte Unterstützung bedanken, die sie mir während der Erstellung dieser Arbeit zuteil werden ließen.

Lebenslauf

Name:	Ute Rita Annegret Dunkel
Geburtsdatum:	09.09.1978
Geburtsort:	Braunschweig
Aug. 1984 – Jun. 1988	Grundschule Essenrode
Aug. 1988 – Jun. 1990	Orientierungsstufe Lehre
Aug. 1990 – Jun. 1997	Gymnasium Fallersleben
06/1997	Allgemeine Hochschulreife
Okt. 1997 – Mär. 1998	Studium der Biochemie, Universität Hannover
Apr. 1998 – Mär. 2002	Studium der Pharmazie, TU Braunschweig
Jun. 2002 – Nov. 2002	Pharmaziepraktikum, Alte Apotheke, Meine
Jan. 2003 – Jun. 2003	Pharmaziepraktikum, University of Otago, Dunedin, Neuseeland
26. Sept. 2003	Approbation als Apothekerin
Nov. 2003 – Dez. 2003	Apotheke Groß Hehlen, Celle
Jan. 2004 – Jul. 2007	Anfertigung der vorliegenden Dissertation im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. C. Kunick
Jan. 2004 – Sept. 2004	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
Okt. 2004 – Jul. 2007	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
Jan. 2004 – Apr. 2007	Weiterbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik